(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 994 690**

(51) Int. Cl.:

C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2021 PCT/EP2021/066655**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2021 WO21255258**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2021 E 21733815 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024 EP 4168413**

(54) Título: **Derivados macrocíclicos de 4-(pirazol-5-il)-indol ligados a n como inhibidores de MCL-1**

(30) Prioridad:

19.06.2020 EP 20181144

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2025

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.00%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

PESCHIULLI, ALDO;
ROMBOUTS, FREDERIK, JAN, RITA y
VELTER, ADRIANA-INGRID

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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 macrocíclicos de 4-(pirazol-5-il)-indol ligados a n como inhibidores de MCL-1

Campo de la invención

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un sujeto, una composición farmacéutica que comprende tales compuestos, y su uso como inhibidores de MCL-1, útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como el cáncer.

Antecedentes de la invención

La apoptosis celular, o la muerte celular programada, es fundamental para el desarrollo y la homeostasis de muchos órganos, que incluyen el sistema hematopoyético. La apoptosis puede iniciarse a través de la vía extrínseca, que está mediada por los receptores de muerte, o por la vía intrínseca, utilizando la familia de proteínas del linfoma de células B (BCL-2). La leucemia-1 de célula mieloide (MCL-1) es un miembro de la familia BCL-2 de reguladores de supervivencia celular, y es un mediador crítico de la vía de apoptosis intrínseca. MCL-1 es una de cinco proteínas BCL-2 antiapoptóticas principales (MCL-1, BCL-2, BCL-XL, BCL-w y BFL1/A1) responsable de mantener la supervivencia celular. MCL-1 reprime de manera continua y directa la actividad de las proteínas proapoptóticas Bak y Bax de la familia BCL-2, y bloquea indirectamente la apoptosis secuestrando proteínas sensibilizadoras apoptóticas sólo BH3, tales como Bim y Noxa. La activación de Bak/Bax después de varios tipos de estrés celular conduce a la agregación en la membrana externa mitocondrial, y esta agregación facilita la formación de poros, la pérdida del potencial de membrana externa mitocondrial y la posterior liberación del citocromo C en el citosol. El citocromo C citosólico aglutina Apaf-1 e inicia el reclutamiento de procaspasa 9 para formar estructuras de apoptosoma (Cheng y col., eLife 2016; 5: e17755). El ensamblaje de los apoptosomas activa las cisteína proteasas ejecutoras 3/7 y, entonces, estas caspasas efectoras escinden una variedad de proteínas citoplasmáticas y nucleares para inducir la muerte celular (Julian y col. Cell Death and Differentiation 2017; 24, 1380-1389).

Evitar la apoptosis es un sello distintivo establecido del desarrollo del cáncer, y facilita la supervivencia de las células tumorales que, de lo contrario, se eliminarían debido a tensiones oncogénicas, privación de factores de crecimiento o daños en el ADN (Hanahan y Weinberg. Cell 2011;1-44). Por lo tanto, no sorprendentemente, MCL-1 está altamente sobrerregulada en muchos cánceres sólidos y hematológicos, en relación con las contrapartes normales no transformadas de tejido. La sobreexpresión de MCL-1 se ha implicado en la patogénesis de varios cánceres donde se correlaciona con un mal resultado, una recaída y una enfermedad agresiva. Además, la sobreexpresión de MCL-1 se ha implicado en la patogénesis de los siguientes cánceres: próstata, pulmón, páncreas, mama, ovario, cuello uterino, melanoma, leucemia linfocítica crónica (LCL) de células B, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA). El locus genético MCL-1 humano (1q21) se amplifica con frecuencia en tumores, y aumenta cuantitativamente los niveles totales de proteína MCL-1 (Beroukhim y col., Nature 2010;463 [7283] 899-905). MCL-1 también media la resistencia a las terapias convencionales contra el cáncer, y se sobrerregula transcripcionalmente en respuesta a la inhibición de la función BCL-2 (Yecies y col., Blood 2010;115 [16] 3304-3313).

Un inhibidor de BH3 de molécula pequeña de BCL-2 ha demostrado eficacia clínica en pacientes con leucemia linfocítica crónica, y está aprobado por la FDA para pacientes con CLL o AML (Roberts y col., NEJM 2016;374:311-322). El éxito clínico del antagonismo de BCL-2 condujo al desarrollo de varios miméticos de MCL-1 BH3 que muestran eficacia en modelos preclínicos de tumores malignos hematológicos y tumores sólidos (Kotschy y col., Nature 2016;538 477-486, Merino y col., Sci. Transl. Med;2017 [9]).

MCL-1 regula varios procesos celulares, además de su papel canónico en la mediación de la supervivencia celular, que incluye la integridad mitocondrial y la unión del extremo no homólogo después de daños en el ADN (Chen y col., JCI 2018;128[1]: 500-516). La pérdida genética de MCL-1 muestra una serie de fenotipos dependiendo del momento del desarrollo y de la deleción tisular. Los modelos knockout de MCL-1 revelan que existen múltiples papeles para MCL-1 y que la pérdida de función afecta a una amplia gama de fenotipos. Los ratones con deficiencia global de MCL-1 muestran letalidad embrionaria, y los estudios que utilizan la deleción genética condicional han informado de disfunción mitocondrial, alteración de la activación de la autofagia, reducción de linfocitos B y T, aumento de la apoptosis de células B y T, y desarrollo de insuficiencia cardiaca/cardiomiopatía (Wang y col., Genes and Dev 2013;27 1351-1364, Steimer y col., Blood 2009;[113] 2805-2815).

WO2018178226 describe inhibidores de MCL-1 y métodos de uso de los mismos.

WO2017182625 describe inhibidores macrocíclicos de MCL-1 para tratar el cáncer.

WO2018178227 describe la síntesis de inhibidores de MCL-1.

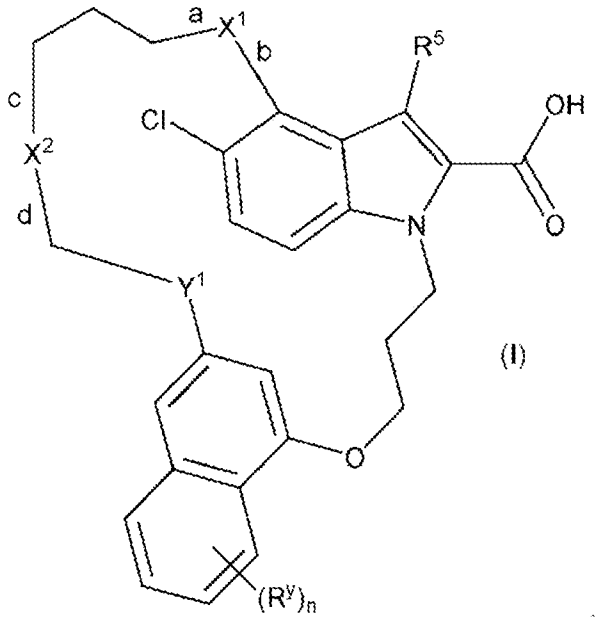
WO2020063792 describe derivados macrocíclicos de indol.

WO2020103864 describe indoles macrocíclicos como inhibidores de MCL-1.

Sigue habiendo necesidad de inhibidores de MCL-1, útiles para el tratamiento o la prevención de cánceres, tales como próstata, pulmón, páncreas, mama, ovario, cuello uterino, melanoma, leucemia linfocítica crónica (LCL) de células B, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Resumen de la invención

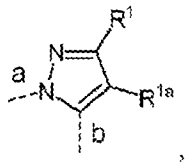
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I):



(I)

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

X^1 representa

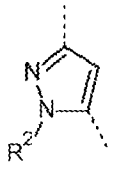


en donde 'a' y 'b' indican cómo la variable X^1 está unida al resto de la molécula;

R^y representa halo;

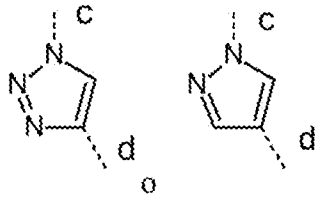
n representa 0, 1 o 2;

X^2 representa



que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones;

o X^2 representa



en donde 'c' y 'd' indican cómo la variable X^2 está unida al resto de la molécula;

R^1 representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1, $-OR^3$ y $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^2 representa hidrógeno; metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1, $-OR^3$ y $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^{1a} representa hidrógeno, metilo o etilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{2-4}-O-alquilo C_{1-4};

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

R^5 representa hidrógeno; metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6}, Het^1, $-NR^{4a}R^{4b}$, y $-OR^3$;

Het^1 representa un heterociclilo monocíclico fusionado completamente saturado, de 4 a 7 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N, en donde dicho átomo de S podría sustituirse para formar S(=O) o $S(=O)_2$; en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano y -O-alquilo C_{1-4};

Y^1 representa $-(CH_2)_m-$ o -S-;

m representa 1 o 2;

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

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

De manera adicional, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para utilizar como medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para utilizar en el tratamiento o en la prevención del cáncer.

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

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

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

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

Descripción detallada de la invención

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

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

El término "alquilo C_{1-4}", como se utiliza en la presente memoria como grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, y similares.

El término "alquilo C_{1-6}", como se utiliza en la presente memoria como grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, *n*-hexilo, y similares.

El término "alquilo C_{2-4}", como se utiliza en la presente memoria como grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene desde 2 hasta 4 átomos de carbono, tal como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, y similares.

El término "alquilo C_{2-6}", como se utiliza en la presente memoria como grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono, tal como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

El término "cicloalquilo C_{3-6}", como se utiliza en la presente memoria como grupo o parte de un grupo, define un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Será evidente para el experto en la técnica que $S(=O)_2$ o SO_2 representa una entidad de sulfonilo.

Será evidente para el experto en la técnica que CO o C(=O) representa una entidad de carbonilo.

Los ejemplos no limitativos de heterociclilo monocíclico totalmente saturado de 4 a 7 miembros que contienen uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N, incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y azetidinilo.

Generalmente, siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, se entenderá, salvo que se indique lo contrario, o quede claro en el contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, más en particular desde 1 hasta 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "sustituido", se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal, y que la sustitución dé lugar a un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de la mezcla de reacción, es decir, un compuesto lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento con un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

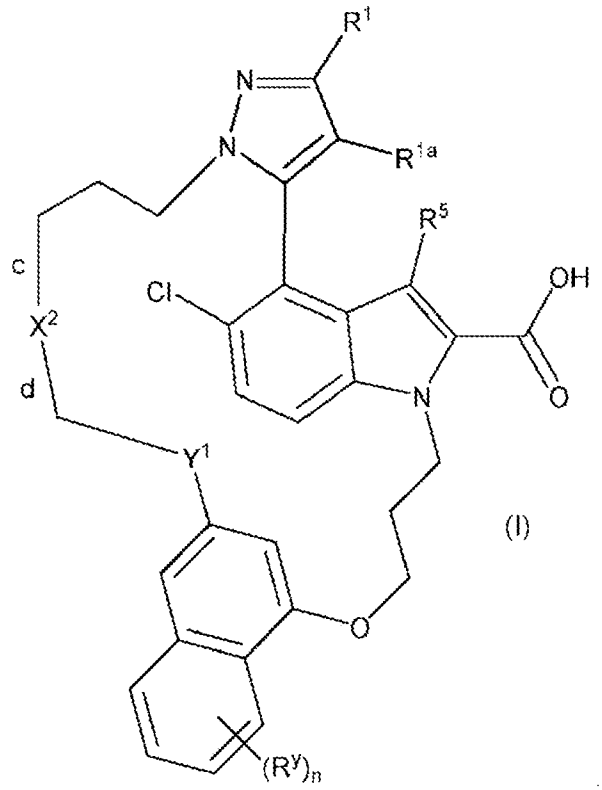
Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. "Compuesto estable" pretende indicar un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla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

El experto en la técnica entenderá que el término "opcionalmente sustituido" significa que el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "opcionalmente sustituido", puede o no sustituirse (esto significa sustituido o no sustituido, respectivamente).

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

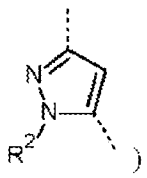
Het^1 puede unirse al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo disponible, según sea apropiado, si no se especifica lo contrario.

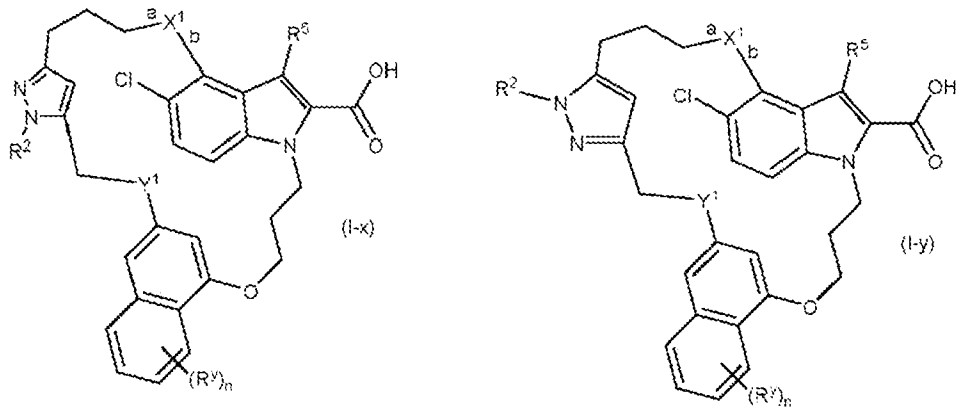
Estará claro que una presentación alternativa (con la estructura de X^1 en la fórmula) de un compuesto de Fórmula (I), es



(I)

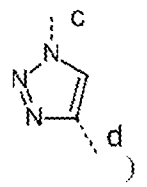
Estará claro que un compuesto de Fórmula (I) incluye compuestos de Fórmula (I-x) y (I-y) (ambas direcciones de X^2 siendo

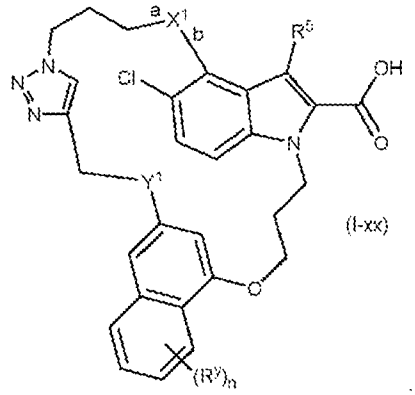




(I-x) (I-y)

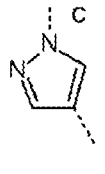
Estará claro que un compuesto de Fórmula (I) incluye compuestos de Fórmula (I-xx) (ambas direcciones de X^2 siendo



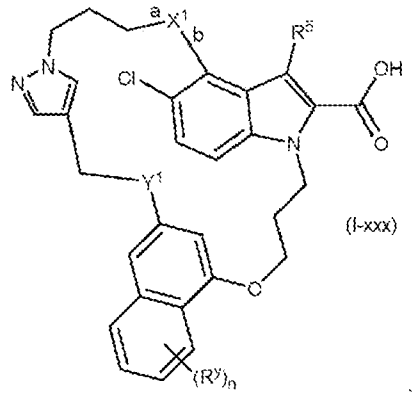


(I-xx)

Estará claro que un compuesto de Fórmula (I) incluye compuestos de Fórmula (I-xxx) (ambas direcciones de X^2 siendo



)



(I-xxx)

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

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

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

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular o sujeto (p. ej., humano) que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico, lo que incluye el alivio o reversión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

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

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

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

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

Los términos "estereoisómeros" o la expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" indicados anteriormente o en lo sucesivo en la presente memoria se utilizan indistintamente.

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

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

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

En particular, los compuestos descritos en la presente memoria poseen quiralidad axial, en virtud de la rotación restringida alrededor de un enlace biarilo, y como tales pueden existir como mezclas de atropisómeros. Cuando un compuesto es un atropisómero puro, la estereoquímica en cada centro quiral puede especificarse mediante R_a o bien S_a. Dichas designaciones también pueden utilizarse para mezclas enriquecidas en un atropisómero. Se puede encontrar una descripción adicional del atropisomerismo y la quiralidad axial y las reglas para la asignación de configuración, en Eliel, E.L. & Wilen, S. H. 'Stereochemistry of Organic Compounds' John Wiley and Sons, Inc. 1994.

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

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

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

El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros cis, isómeros trans, y mezclas de los mismos, son conocidos por el experto en la técnica.

La configuración absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada plana. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada plana. Los atropisómeros (R_a)- y (S_a)- ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintrones quirales, reactivos quirales o catalizadores quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales bien conocidas en la técnica, tal como la HPLC quiral.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido libre o una forma de base libre con uno o más equivalentes de una base o un ácido apropiados, opcionalmente, en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas estándar (p. ej., al vacío, mediante liofilización o

mediante filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

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

Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohalales, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares ácidos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (p. ej., etanodioico), malónico, succínico (p. ej., ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. Por el contrario, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

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

Las formas de sal base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, cesio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma ácida libre.

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

Los compuestos de la invención según se prepararon en los procesos descritos en la presente memoria se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de las mismas, implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

El término "enantioméricamente puro", tal como se utiliza en la presente memoria, significa que el producto contiene al menos el 80 % en peso de un enantiómero y el 20 % en peso o menos del otro enantiómero. Preferiblemente, el producto contiene al menos el 90 % en peso de un enantiómero y el 10 % en peso o menos del otro enantiómero. En la realización más preferida, el término "enantioméricamente puro" significa que la composición contiene al menos el 99 % en peso de un enantiómero y el 1 % o menos del otro enantiómero.

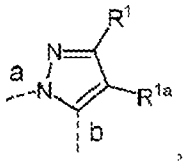
La presente descripción de la invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente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

Todos los isótopos y mezclas isotópicas de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en la presente memoria se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, ya sea producidos de forma natural o sintéticamente producidos, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, fluoro, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br y ^{82}Br. Preferiblemente, el isótopo se selecciona del grupo de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C y ^{18}F. Más preferiblemente, el isótopo es ^{2}H. En particular, se pretende que los compuestos deuterados se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (p. ej., los etiquetados con ^{3}H y ^{14}C) pueden ser útiles, por ejemplo, en ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tritiados (^{3}H) y carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales

como el deuterio (es decir, ^{2}H), puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., una mayor semivida *in vivo*, o menores requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F, son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). La imagen PET en el cáncer resulta útil para localizar e identificar tumores, estadificar la enfermedad y determinar el tratamiento adecuado. Las células cancerosas humanas sobreexpresan muchos receptores o proteínas que son posibles dianas moleculares específicas de la enfermedad. Los trazadores radiomarcados que se unen con alta afinidad y especificidad a dichos receptores o proteínas en células tumorales tienen un gran potencial para la formación de imágenes de diagnóstico y la terapia dirigida de radionúclidos (Charron, Carlie L. y col. Tetrahedron Lett. 2016, 57(37), 4119-4127). Además, los radiotrazadores de PET específicos de diana pueden utilizarse como biomarcadores para examinar y evaluar la patología, por ejemplo, midiendo la expresión de la diana y la respuesta al tratamiento (Austin R. y col. Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) como se define en la presente memoria, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde X^1 representa

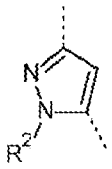


en donde 'a' y 'b' indican cómo la variable X^1 está unida al resto de la molécula;

R^y representa halo;

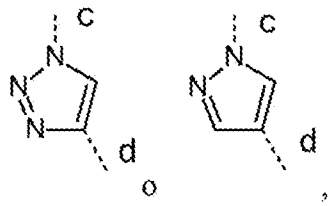
n representa 0 o 1;

X^2 representa



que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones;

o X^2 representa



en donde 'c' y 'd' indican cómo la variable X^2 está unida al resto de la molécula;

R^1 representa metilo;

R^2 representa metilo;

R^{1a} representa metilo;

R^5 representa metilo;

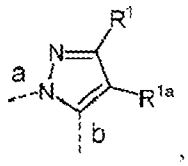
Y^1 representa $-(CH_2)_m-$ o -S-;

m representa 1;

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

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

X^1 representa

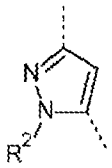


en donde 'a' y 'b' indican cómo la variable X^1 está unida al resto de la molécula;

R^y representa halo;

n representa 0, 1 o 2;

X^2 representa



que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones;

R^1 representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1, $-OR^3$ y $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^2 representa hidrógeno; metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1, $-OR^3$ y $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^{1a} representa hidrógeno, metilo o etilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{2-4}-O-alquilo C_{1-4};

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

R^5 representa hidrógeno; metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6}, Het^1, $-NR^{4a}R^{4b}$, y $-OR^3$;

Het^1 representa un heterociclilo monocíclico fusionado completamente saturado, de 4 a 7 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N, en donde dicho átomo de S podría sustituirse para formar S(=O) o $S(=O)_2$; en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano y -O-alquilo C_{1-4};

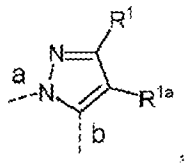
Y^1 representa $-(CH_2)_m-$ o -S-;

m representa 1 o 2;

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

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

X^1 representa

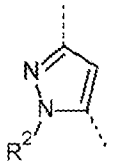


en donde 'a' y 'b' indican cómo la variable X^1 está unida al resto de la molécula;

R^y representa halo;

n representa 0 o 1;

X^2 representa



que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones;

R^1 representa metilo;

R^2 representa metilo;

R^{1a} representa metilo;

R^5 representa metilo;

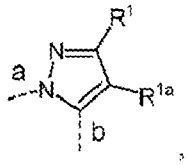
Y^1 representa $-(CH_2)_m-$;

m representa 1;

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

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

X^1 representa

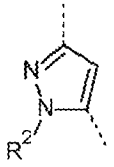


en donde 'a' y 'b' indican cómo la variable X^1 está unida al resto de la molécula;

R^y representa flúor;

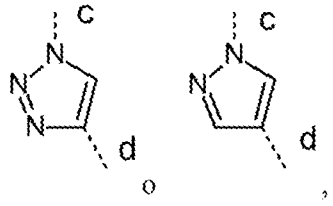
n representa 1;

X^2 representa



que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones;

o X^2 representa



en donde 'c' y 'd' indican cómo la variable X^2 está unida al resto de la molécula;

R^1 representa metilo;

R^2 representa metilo;

R^{1a} representa metilo;

R^5 representa metilo;

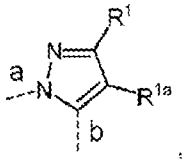
Y^1 representa $-(CH_2)_m-$ o -S-;

m representa 1;

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

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

X^1 representa

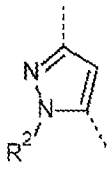


en donde 'a' y 'b' indican cómo la variable X^1 está unida al resto de la molécula;

R^y representa flúor;

n representa 1;

X^2 representa



que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones;

R^1 representa metilo;

R^2 representa metilo;

R^{1a} representa metilo;

R^5 representa metilo;

Y^1 representa $-(CH_2)_m-$;

m representa 1;

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

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y^1 representa -S-.

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

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

n representa 1; y

R^y representa flúor.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^1 representa hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^1 representa metilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^2 representa metilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^5 representa metilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^5 representa etilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^5 representa metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-6} o Het^1.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^5 representa metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un $-OR^3$.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^5 representa alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un $-OR^3$.

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

R^5 representa alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un $-OR^3$; y

R^3 representa hidrógeno, -alquilo C_{2-4}-O-alquilo C_{1-4}.

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

R^5 representa alquilo C_{2-6} sustituido con un $-OR^3$; y

R^3 representa hidrógeno, -alquilo C_{2-4}-O-alquilo C_{1-4}.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde n representa 0.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde n representa 1.

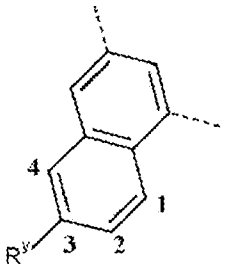
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde n representa 2.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde m representa 1.

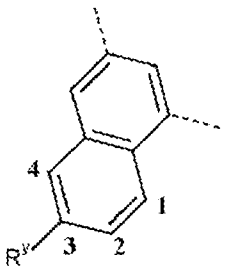
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde m representa 2.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het^1 está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno.

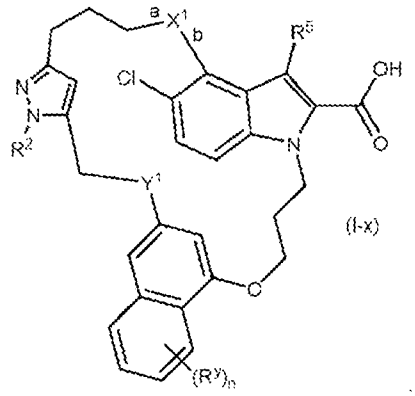
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde n es 1 y en donde R^y está en la posición 3, como se indica a continuación:



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde n es 1 y en donde R^y está en la posición 3, como se indica a continuación; y en donde R^y representa flúor:



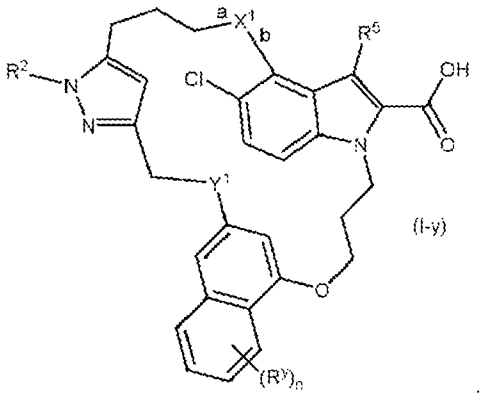
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde los compuestos de Fórmula (I) están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



(I-x)

Será evidente que todas las variables en la estructura de Fórmula (I-x) se definen como se define para los compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones.

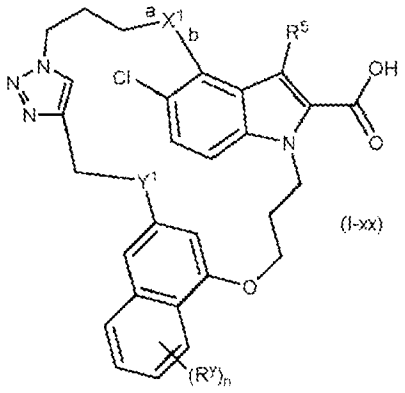
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde los compuestos de Fórmula (I) están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



(I-y)

Será claro que todas las variables en la estructura de Fórmula (I-y) se definen como se define para los compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones.

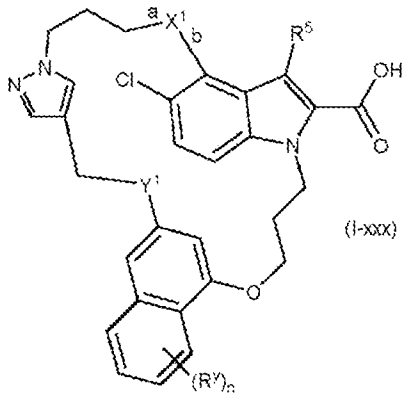
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde los compuestos de Fórmula (I) están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



(I-xx)

Será evidente que todas las variables en la estructura de Fórmula (I-xx) se definen como se define para los compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones.

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



(I-xxx)

Será evidente que todas las variables en la estructura de Fórmula (I-xxx) se definen como se define para los compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I) tal como se define en los esquemas de reacción generales.

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

tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo,

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

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

Métodos para la preparación de compuestos

En esta sección, al igual que en todas las demás secciones, salvo que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de la misma como se ha definido en el presente documento.

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

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

El experto apreciará que, en las reacciones descritas en los esquemas, aunque esto no siempre se muestre explícitamente, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos hidroxi, amino o carboxi) cuando se desee que estos estén presentes en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. En general, se pueden utilizar grupos protectores convencionales según la práctica convencional. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

El experto comprenderá que, en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de N_2 gaseoso.

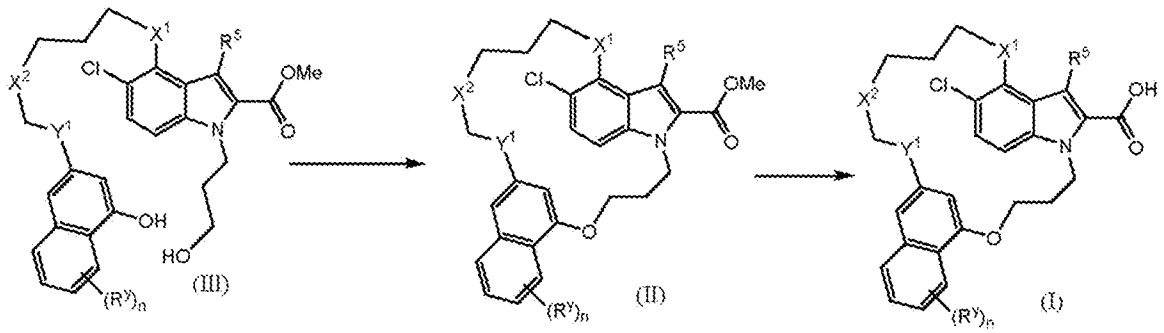
Será evidente para el experto que puede que sea necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento final de la reacción (esto se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el (los) producto(s) de una reacción química tal como, por ejemplo, inactivación, cromatografía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

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

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

El experto apreciará que los productos intermedios y compuestos finales que se muestran en los siguientes esquemas pueden funcionalizarse adicionalmente según métodos muy conocidos por el experto en la técnica. Los productos intermedios y compuestos descritos en el presente documento se pueden aislar en forma libre o como una sal o un solvato de los mismos. Los productos intermedios y compuestos descritos en el presente documento se pueden sintetizar en forma de mezclas de tautómeros y formas estereoisoméricas que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 1,

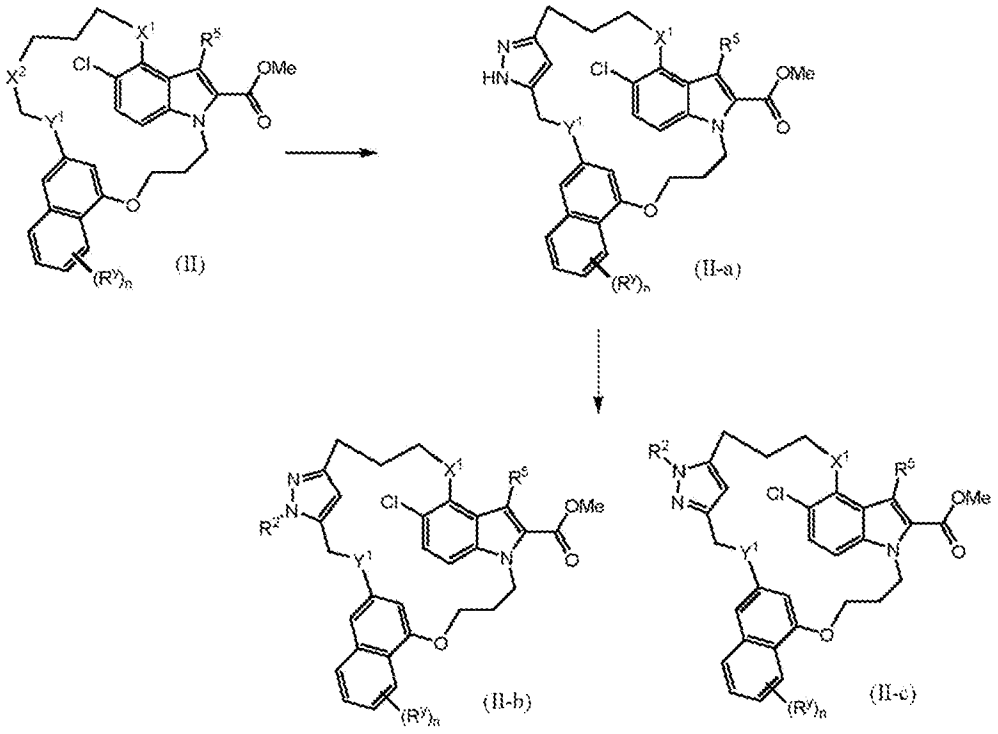


Esquema 1

- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (II), donde X^1, X^2, Y^1, R^5 y $(R^y)_n$ se definen como en la Fórmula (I), con una base adecuada, tal como, por ejemplo, LiOH o NaOH, en un disolvente adecuado, tal como agua o una mezcla de agua, y un disolvente orgánico adecuado, tal como dioxano o THF, o una mezcla de MeOH y THF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o 60 °C.

- Los productos intermedios de Fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (III) con un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de di-terc-butilo (DTBAD), en presencia de una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, PPh_3, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, tolueno, o una mezcla de los mismos, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente o 70 °C.

Los productos intermedios de Fórmula (II-b) (II-c), en donde X^1, Y^1, R^5 y $(R^y)_n$ se definen como en la Fórmula (I), pueden prepararse según el Esquema 2,

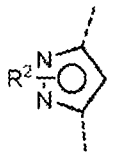


Esquema 2

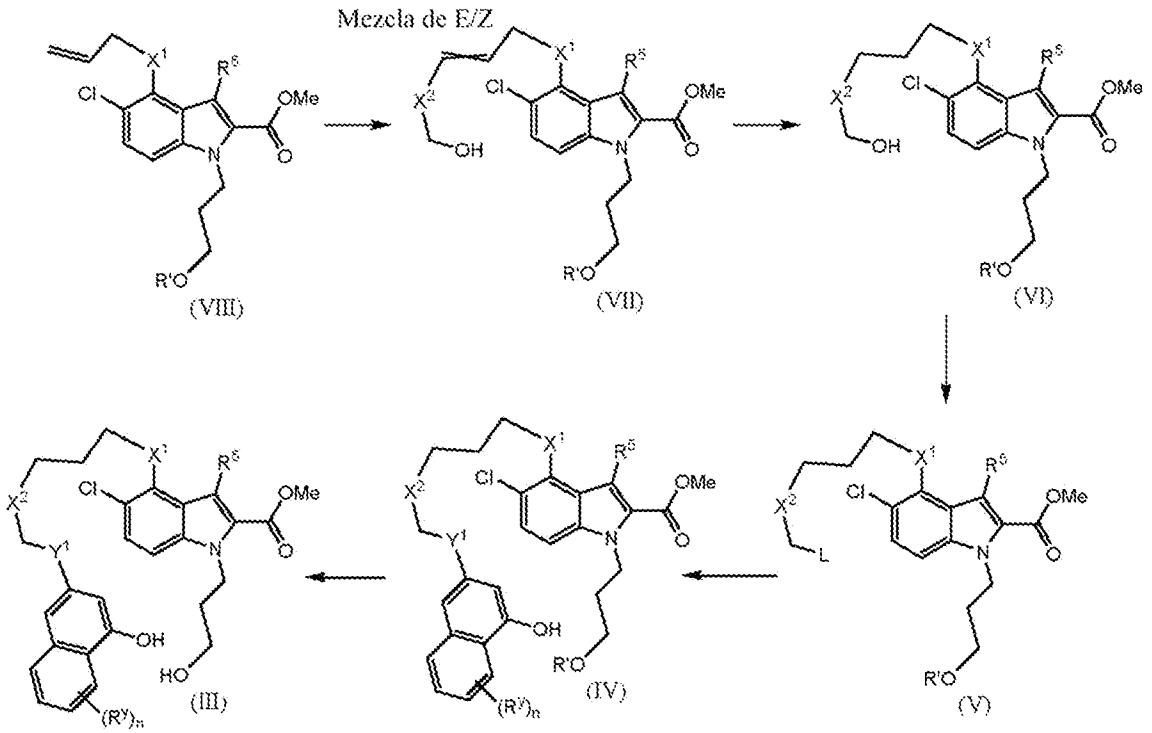
- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (II-a) con un agente alquilante adecuado R^2L, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina (Et_3N), N,N-Diisopropiletilamina (iPr_2EtN), Cs_2CO_3, o 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente o 60 °C, seguido de una separación adecuada de los isómeros (II-b) y (II-c), tal como, por ejemplo, una separación cromatográfica.

- Los productos intermedios de Fórmula (II-a) pueden obtenerse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (II), donde R^2 se define como un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidropirano (THP), con un reactivo de desprotección adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o isopropanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Cuando X^2 representa



los productos intermedios de Fórmula (III), en donde X^1, Y^1, R^5 y $(R^y)_n$ se definen como en la Fórmula (I), pueden prepararse según el Esquema 3,



Esquema 3

- haciendo reaccionar los productos intermedios de Fórmula (IV), en donde R' es un grupo protector adecuado, tal como tert-butildimetilsililo (TBDMS), con un agente desprotector adecuado, tal como, por ejemplo, TBAF, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (V), donde L es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, mesilato (MsO) o Cl, con un 3-(acetiltio)naftalen-1-il acetato adecuadamente sustituido, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol o THF, o una mezcla de los mismos, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

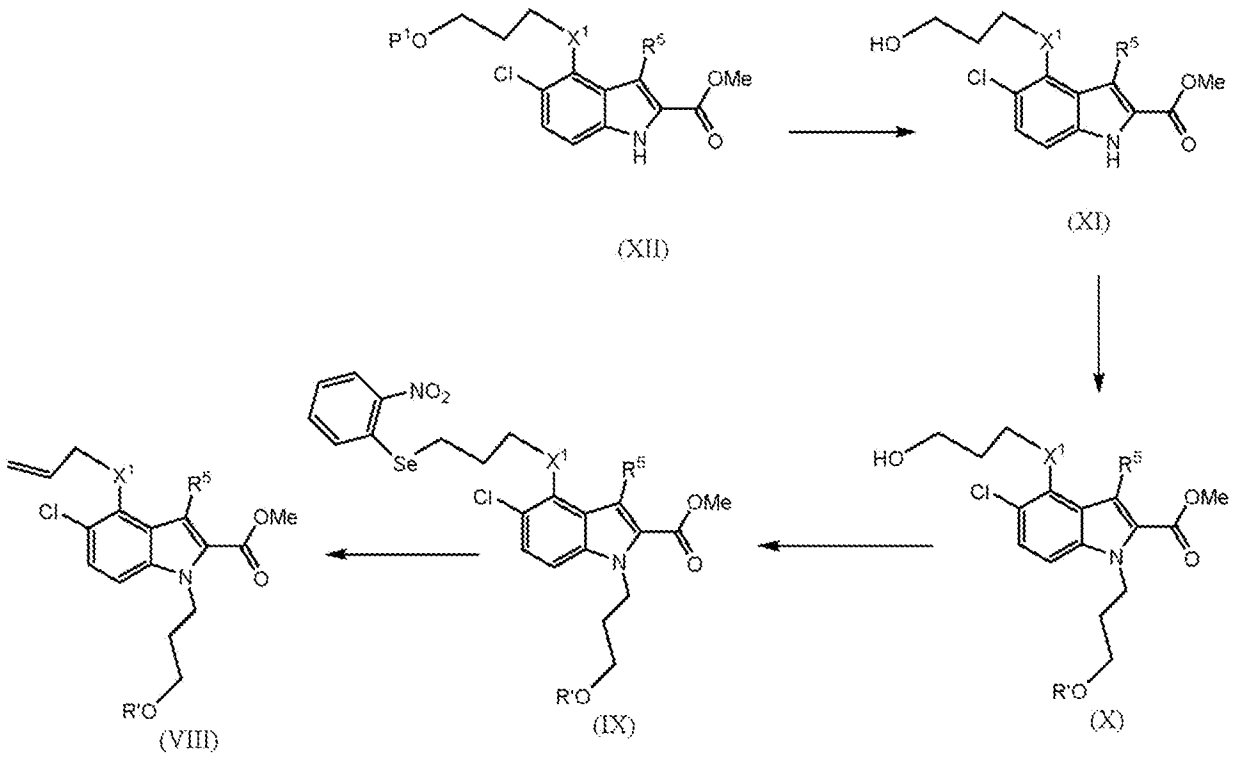
- Los productos intermedios de Fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VI), con un agente activador adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de mesilo (MsCl) o $SOCl_2$, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina (Et_3N) o diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (VI) puede prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VII) con un agente hidrogenante adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, Pd/C, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de etilo (EtOAc), a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VIII) con un bromuro de pirazol adecuado, tal como, por ejemplo, (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (CAS [1784533-05-6]), en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) ($Pd(tBu_3P)_2$) (CAS [53199-31-8]), en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N, N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 120 °C.

Será evidente para un experto en la técnica que un producto intermedio de Fórmula (VIII) también puede hacerse reaccionar con un bromuro de pirazol adecuado que lleve un sustituyente R^2 que permita acceder a los compuestos de Fórmula II-b y II-c.

Los productos intermedios de Fórmula (VIII), en donde X^1 y R^5 se definen como en la Fórmula (I), y R' es un grupo protector adecuado, tal como el TBDMS, pueden prepararse según el Esquema 4,



Esquema 4

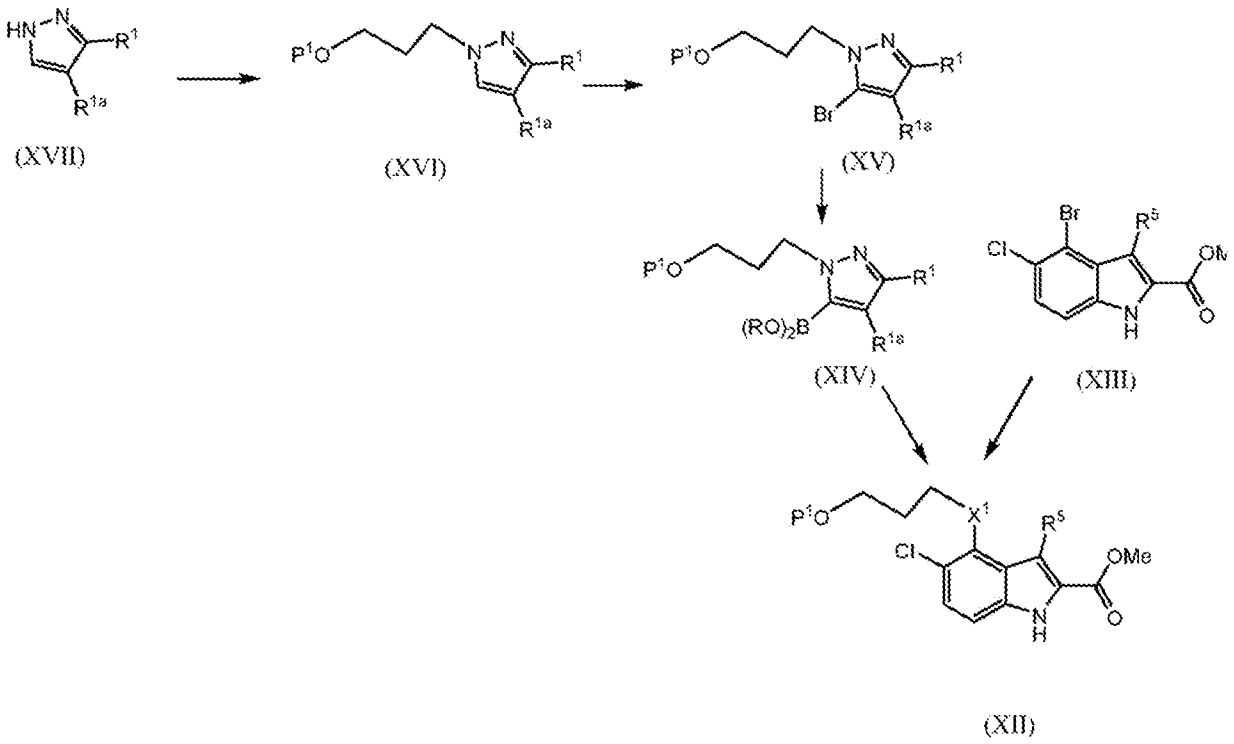
- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (IX) con un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (IX) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (X) con un reactivo de deshidratación adecuado, tal como, por ejemplo, selenocianato de 2-nitrofenilo, en presencia de un agente activador adecuado, tal como, por ejemplo, tri-n-butilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (X) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XI) con un haluro de propilo o alquilsulfonato O-protegido adecuado, tal como, por ejemplo, (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80 °C.

- Los productos intermedios de Fórmula (XI) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XII), en donde P^1 es un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, TBDMS, con un agente desprotector adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Los productos intermedios de Fórmula (XII), en donde X^1 y R^5 se definen como en la Fórmula (I), pueden prepararse según el Esquema 5,



Esquema 5

- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XIII) con un producto intermedio de Fórmula (XIV), en donde R^1 y R^{1a} se definen como en la Fórmula (I), en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3, y un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, $Pd(AmPhos)Cl_2$ (CAS [887919-35-9]), en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de 1,4-dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80 °C.

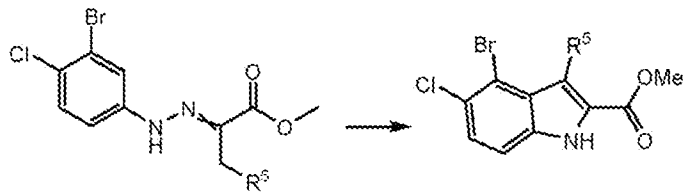
- Los productos intermedios de Fórmula (XIV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XV), con un precursor de boronato adecuado, tal como, por ejemplo, 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS [61676-62-8]), en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, BuLi, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, -78 °C o temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XVI) con un agente bromante adecuado, tal como, por ejemplo, N-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XVI) pueden prepararse haciendo reaccionar un pirazol adecuado (XVII), tal como, por ejemplo, 3,4-dimetil-1H-pirazol (CAS [2820-37-3]), con un agente alquilante protegido adecuado, tal como, por ejemplo, (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (CAS [89031-84-5]), en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente.

- Será evidente para un experto en la técnica que se puede obtener una mezcla de isómeros durante la síntesis de un producto intermedio de Fórmula (XVI), del cual el isómero deseado se puede separar usando un método adecuado, tal como, por ejemplo, la cromatografía en columna.

Los productos intermedios de Fórmula (XIII), en donde R^5 se define como en la Fórmula (I), pueden prepararse según el Esquema 6,



Mezcla de isómeros (E) y (Z) (XVIII)

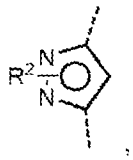
(XIII)

Esquema 6

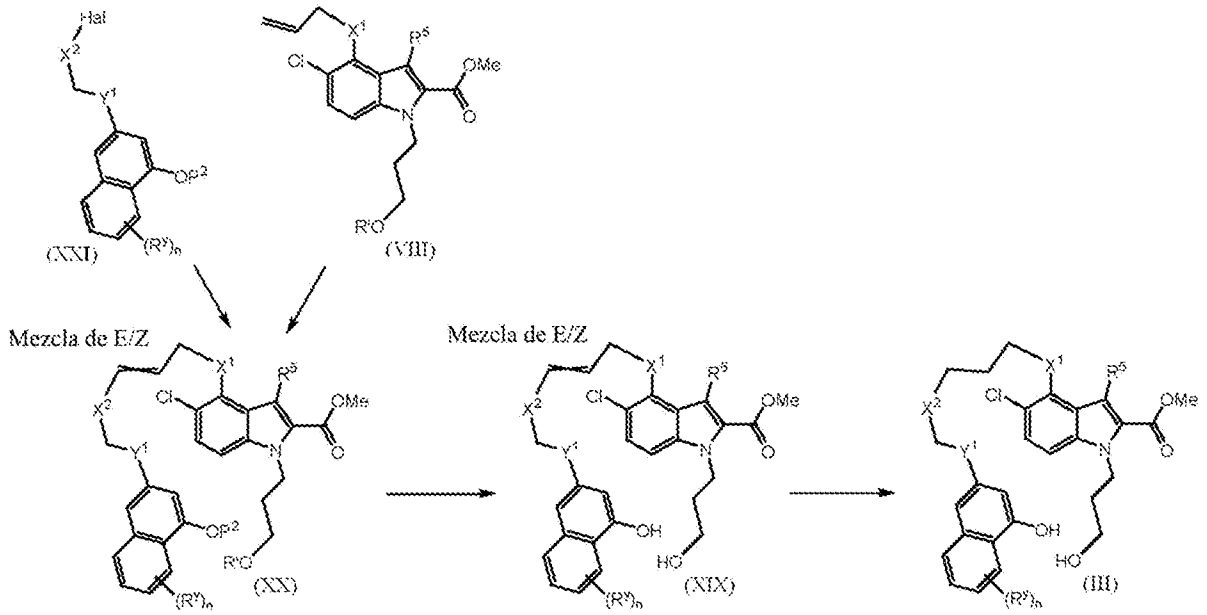
- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XVIII), con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 70 °C.

- Los productos intermedios de Fórmula (XVIII) pueden prepararse haciendo reaccionar (3-bromo-4-clorofenil)hidracina con un 2-oxoalcanoato de metilo adecuado, tal como, por ejemplo, 2-oxobutanoato de metilo, en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 65 °C.

Alternativamente, cuando X^2 representa



un producto intermedio de Fórmula (III), en donde X^1, R^5 y $(R^y)_n$ se definen como en la Fórmula (I), Hal se define como un halógeno adecuado, y en donde Y^1 es $(CH_2)_m$, y m se define como en la Fórmula (I), puede prepararse según el Esquema 7,



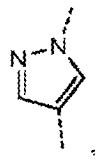
Esquema 7

- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XIX) con un agente hidrogenante adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, Pd/C, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, EtOAc, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

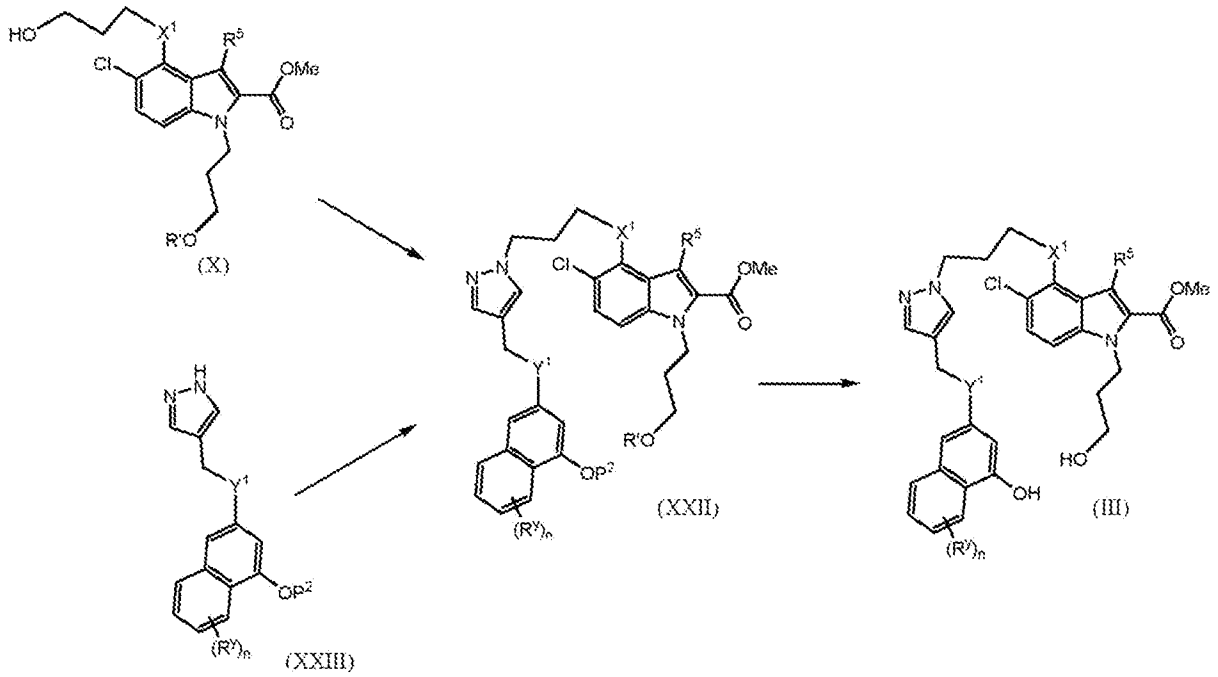
- Los productos intermedios de Fórmula (XIX) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XX) con un agente de desprotección adecuado, tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XX) pueden prepararse haciendo reaccionar un productos intermedio de Fórmula (VIII) con un producto intermedio de Fórmula (XXI), en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, DIPEA, y un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, $Pd(tBu_3P)_2$, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 120 °C.

Alternativamente, cuando X^2 representa



los productos intermedios de Fórmula (III), en donde X^1, R^5 y $(R^y)_n$ se definen en la Fórmula (I), pueden prepararse según el Esquema 8,

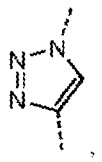


Esquema 8

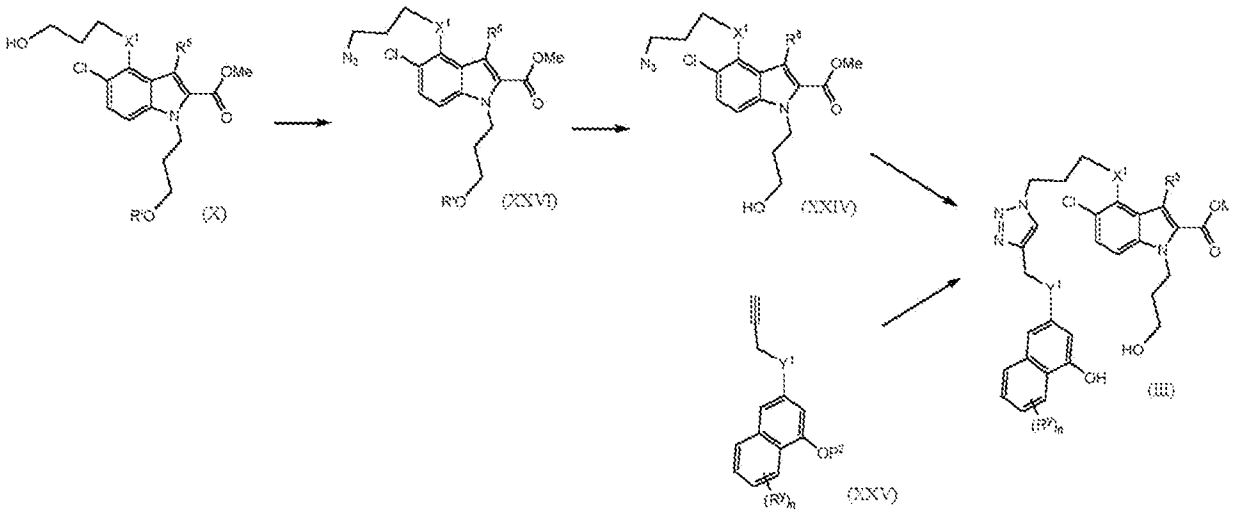
- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXII), en donde P^2 y R' son grupos protectores adecuados, tales como, por ejemplo, TBDMS y THF, respectivamente, con un agente desprotector adecuado, tal como, por ejemplo, HCl 4 M en dioxano, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXII) puede prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (X), en donde R' es un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, THP, con un producto intermedio de Fórmula (XXIII), en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, DTBAD y trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Alternativamente, cuando X^2 representa



los productos intermedios de Fórmula (III), en donde X^1, R^5 y $(R^y)_n$ se definen en la Fórmula (I), pueden prepararse según el Esquema 9,



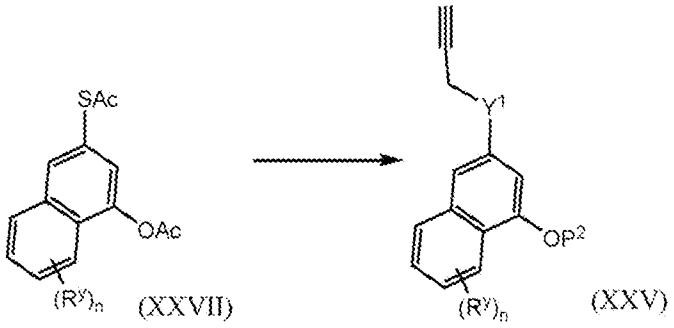
Esquema 9

- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXIV) con un producto intermedio de Fórmula (XXV), en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, $CuSO_4$, en presencia de un aditivo adecuado, tal como, por ejemplo, ascorbato sódico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, $NaHCO_3$, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de tBuOH y agua, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXIV), en donde R' es TBDMS, pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXVI) con un agente de desprotección adecuado, tal como, por ejemplo, TBAF, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

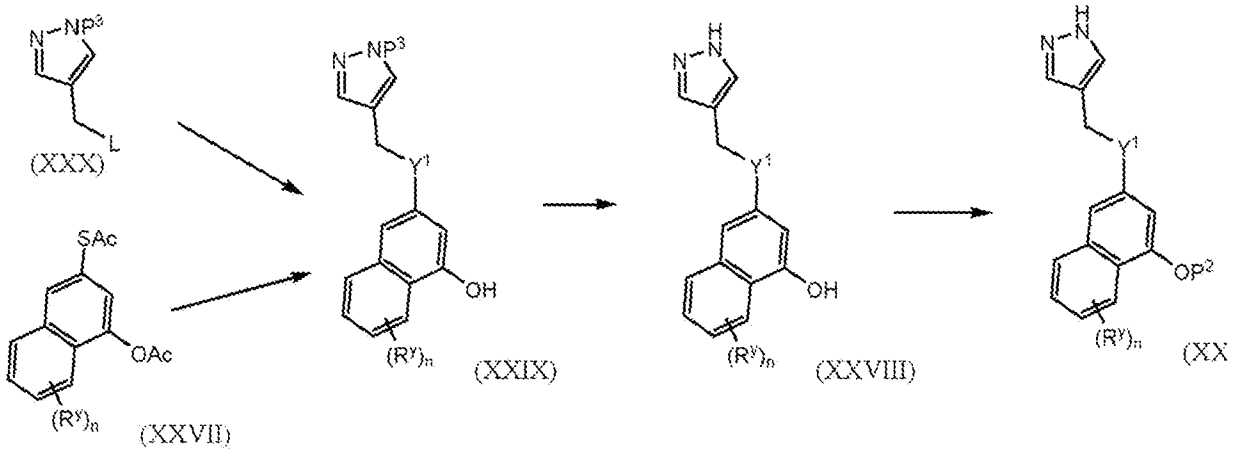
- Los productos intermedios de Fórmula (XXVI), en donde R' es TBDMS, pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (X), en donde R' es TBDMS, con un precursor de azida adecuado, tal como, por ejemplo, DPPA, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, DBU, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 60 °C.

Los productos intermedios de Fórmula (XXV), en donde Y^1 es S (azufre), pueden prepararse según el Esquema 10, haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXVII) con un precursor de propargilo adecuado, tal como, por ejemplo, bromuro de propargilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.



Esquema 10

Los productos intermedios de Fórmula (XXIII), en donde Y^1 es S (azufre) y P^2 es TBDMS, pueden prepararse según el Esquema 11,



Esquema 11

- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXVIII) con un agente protector adecuado, tal como, por ejemplo, TBDMSCl, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, imidazol, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 50 °C.

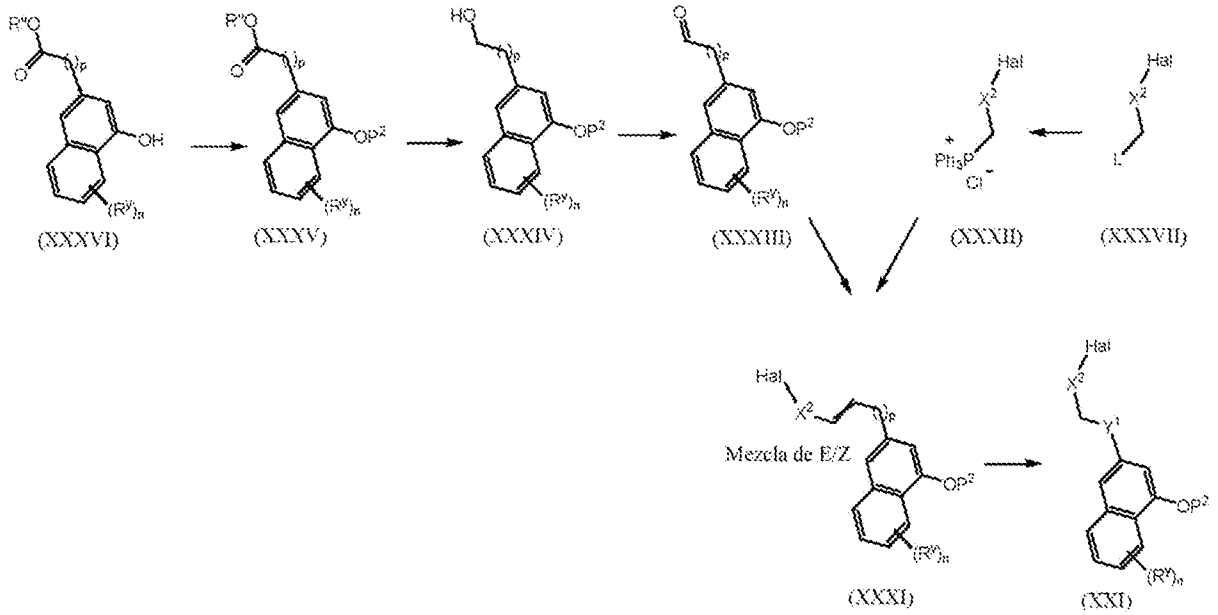
- Los productos intermedios de Fórmula (XXVIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXIX), en donde P_3 es un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, THP, con un agente desprotector adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXIX) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXX), en donde P_3 es un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, THP, y L es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro, con un producto intermedio de Fórmula (XXVII), en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, NaI, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Los productos intermedios de Fórmula (XXVII) pueden prepararse similarmente al acetato de 3-(acetiltio)naftalen-1-ilo (CAS [2143010-96-0]).

Los productos intermedios de Fórmula (XXX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse similarmente al 4-(clorometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (CAS [2152839-94-4]).

Los productos intermedios de Fórmula (XXI), en donde X^2 y $(R^y)_n$ se definen como en la Fórmula (I), P^2 es un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, TBDMS, e Y_1 se define como $(CH_2)_m$, y m se define como en la Fórmula (I), y Hal se define como un halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, el bromuro, pueden prepararse según el Esquema 12,



Esquema 12

- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXXI) con un agente hidrogenante adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, PtO_2, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXXI) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXXII) con un producto intermedio de Fórmula (XXXIII) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, -20 °C o 0 °C.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXXIII), en donde p es 0 o 1, pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXXIV) con un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, MnO_2 o Dess-Martin periodinano, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

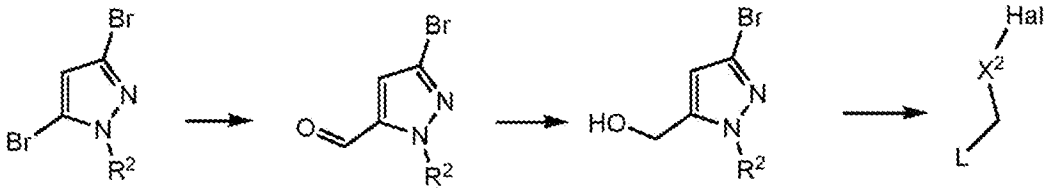
- Los productos intermedios de Fórmula (XXXIV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXXV) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $LiAlH_4$, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 0 °C.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXXV), en donde $R^{''}$ se define como alquilo, pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXXVI) con un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, terc-butil(cloro)difenilsilano (TBDPSCl), en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, imidazol, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXXVI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse similarmente al 7-fluoro-4-hidroxi-2-naftoato de metilo (CAS [2092726-85-5]).

- Los productos intermedios de Fórmula (XXXII) pueden prepararse haciendo reaccionar un haloheterociclo adecuado de Fórmula (XXXVII), tal como, por ejemplo, 3-bromo-5-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (CAS [2109428-60-4]), con una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, PPh_3, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ACN, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 85 °C.

Los productos intermedios de Fórmula (XXXVII), en donde X^2 se define como en la Fórmula (I), y Hal se define como un halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, bromuro, y L es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro, pueden prepararse según el Esquema 13,



Esquema 13

- haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXXVIII) con un agente activador adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXXVIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XXXIX) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 15 °C.

- Los productos intermedios de Fórmula (XXXIX) pueden prepararse haciendo reaccionar un productos intermedio de Fórmula (XL) con un agente acilante adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, BuLi, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, -78 °C.

- Los productos intermedios de Fórmula (XL) están disponibles en el mercado o pueden prepararse según los procedimientos descritos en la literatura.

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

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

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los productos intermedios. La necesidad de dicha protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. El experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Para consultar una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4.ª ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Farmacología de compuestos

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben una de más actividades de MCL-1, tales como la actividad antiapoptótica MCL-1.

Un inhibidor de MCL-1 es un compuesto que bloquea una o más funciones MCL-1, tales como la capacidad de unirse y reprimir los efectores proapoptóticos Bak y Bax o BH3 solo sensibilizantes, tales como Bim, Noxa o Puma.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir las funciones de la prosupervivencia MCL-1. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención, en particular, de enfermedades que sean susceptibles a los efectos del sistema inmunitario, tales como el cáncer.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención presentan propiedades antitumorales, por ejemplo, mediante modulación inmunitaria.

En una realización, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en métodos para tratar y/o prevenir un cáncer, en donde el cáncer se selecciona de los descritos en la presente memoria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita (preferiblemente, un ser humano), una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en el tratamiento y/o prevención del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, preferiblemente, un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica crónica (LCL) de células B, cáncer de vejiga, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, adenocarcinoma de colon, linfoma difuso de células B grandes, cáncer de esófago, linfoma folicular, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello (que incluye, pero no se limita a, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer hematopoyético, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma de pulmón), linfoma, meduloblastoma, melanoma, gammapatía monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, neoplasias mieloproliferativas, cáncer de ovario, carcinoma de ovario de células claras, cistoadenoma seroso de ovario, cáncer de páncreas, policitemia vera, cáncer de próstata, adenocarcinoma de recto, carcinoma de células renales, mieloma múltiple latente, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma de células T, y macroglobulinemia de Waldenstrom.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, preferiblemente, un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica crónica (LCL) de células B, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, cáncer hematopoyético, linfoma de Hodgkin, cáncer de pulmón (que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma de pulmón), linfoma, gammapatía monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, neoplasias mieloproliferativas, mieloma múltiple latente, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma de células T, y macroglobulinemia de Waldenstrom.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, preferiblemente, un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en adenocarcinoma, gammopatía monoclonal benigna, cáncer biliar (que incluye, pero no se limita a, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mama (que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama), cáncer de cerebro (que incluye, pero no se limita a, meningioma), glioma (que incluye, pero no se limita a, astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), cáncer de bronquios, cáncer de cuello uterino (que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma de cuello uterino), cordoma, coriocarcinoma, cáncer colorrectal (que incluye, pero no se limita a, cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal), carcinoma epitelial, sarcoma endotelial (que incluye, pero no se limita a, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple), cáncer de endometrio (que incluye, pero no se limita a, cáncer uterino, sarcoma uterino), cáncer de esófago (que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de Barrett), sarcoma de Ewing, cáncer gástrico (que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma de estómago), tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), cáncer de cabeza y cuello (que incluye, pero no se limita a, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), cánceres hematopoyéticos (que incluyen, pero no se limita a, leucemias, tales como la leucemia linfocítica aguda (LLA) (que incluye, la LLA de células B, la LLA de células T), la leucemia mielocítica aguda (LMA) (p. ej., la LMA de células B, la LMA de células T), la leucemia mielocítica crónica (LMC) (p. ej., LMC de células B, LMC de células T), y leucemia linfocítica crónica (LCL) (p. ej., LCL de células B, LCL de células T), linfomas como el linfoma de Hodgkin (LH) (que incluye, pero no se limita a, el LH de células B y el LH de células T) y el linfoma no hodgkiniano (LNH) (p. ej., LNH de células B, tales como el linfoma difuso de células grandes (LDCG) (p. ej., linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLC/LLP), linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés), linfomas de células B de la zona marginal (que incluye, pero no se limita a, los linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas (TLAM), linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, linfoma esplénico de células B de zona marginal), linfoma mediastínico primario de células B, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico (que incluye, pero no se limita a, la macroglobulinemia de Waldenstrom), linfoma inmunoblástico de células grandes, leucemia de células pilosas (HCL, por sus siglas en inglés), linfoma linfoblástico B precursor y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), LNH de células T, tal como el linfoma/leucemia linfoblástica T precursora, linfoma periférico de células T (LPCT) (p. ej., linfoma cutáneo de células T (CTCL, por sus siglas en inglés), que incluye, pero no se limita a, micosis fungiodes, síndrome de Sezary), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma extranodal de células T asesinas naturales, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis, linfoma anaplásico de células grandes, una mezcla de una o más leucemias/linfomas como se ha descrito anteriormente, mieloma múltiple

(MM), enfermedad de cadenas pesadas (que incluye, pero no se limita a, enfermedad de cadenas alfa, enfermedad de cadenas gamma, enfermedad de cadenas mu), amiloidosis inmunocítica, cáncer de riñón (que incluye, pero no se limita a, nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (que incluye, pero no se limita a, cáncer hepatocelular (CHC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (que incluye, pero no se limita a, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer escamoso de pulmón (SLC, por sus siglas en inglés), adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de *Lewis*, tumores neuroendocrinos de pulmón, carcinoide típico, carcinoide atípico, cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y carcinoma neuroendocrino de células grandes), síndromes mielodisplásicos (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), policitemia vera (PCV), trombocitosis esencial (TE), metaplasia mieloide agnogénica (MMA), también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), síndrome hipereosinofílico (SHE), cáncer de ovario (que incluye, pero no se limita a, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario), cáncer de páncreas (que incluye, pero no se limita a, andenocarcinoma pancreático, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN, por sus siglas en inglés), tumores de células de los islotes), cáncer de próstata (que incluye, pero no se limita a, el adenocarcinoma de próstata), cáncer de piel (que incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas (CCE), queratoacantoma (QA), melanoma, carcinoma basocelular (CBC)) y sarcoma de tejidos blandos (p. ej., histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma).

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, preferiblemente, un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en gammapatía monoclonal benigna, cáncer de mama (que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama), cánceres hematopoyéticos (que incluyen, pero no se limita a, leucemias, tales como la leucemia linfocítica aguda (LLA) (que incluye, pero no se limita a, la LLA de células B, la LLA de células T), la leucemia mielocítica aguda (LMA) (p. ej., LMA de células B, LMA de células T), leucemia mielocítica crónica (LMC) (p. ej., LMC de células B, LMC de células T) y leucemia mielocítica crónica (LMC) (p. ej., LMC de células B, LMC de células T), linfomas, tales como el linfoma de Hodgkin (LH) (que incluye, pero no se limita a, el LH de células B y el LH de células T) y el linfoma no hodgkiniano (LNH) (p. ej., el LNH de células B, tales como el linfoma difuso de células grandes (LDCG) (p. ej., linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLC/LLP), linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés), linfomas de células B de zona marginal (que incluye, pero no se limita a, los linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (TLAM), linfoma ganglionar de células B de zona marginal, linfoma esplénico de células B de zona marginal), linfoma mediastínico primario de células B, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico (que incluye, pero no se limita a, la macroglobulinemia de Waldenstrom), linfoma inmunoblástico de células grandes, leucemia de células pilosas (HCL, por sus siglas en inglés), linfoma linfoblástico B precursor y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), LNH de células T, tales como linfoma/leucemia linfoblástica T precursora, linfoma periférico de células T (LPCT) (p. ej., linfoma cutáneo de células T (CTCL, por sus siglas en inglés), que incluye, pero no se limita a, la micosis fungoide y el síndrome de Sezary), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma extraganglionar de células T asesinas naturales, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis, linfoma anaplásico de células grandes, una mezcla de una o más leucemias/linfomas como se ha descrito anteriormente, mieloma múltiple (MM), enfermedad de cadena pesada (que incluye, pero no se limita a, enfermedad de cadena alfa, enfermedad de cadena gamma, enfermedad de cadena mu), amiloidosis inmunocítica, cáncer de hígado (que incluye, pero no se limita a, cáncer hepatocelular (CHC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (que incluye, pero no se limita a, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer escamoso de pulmón (SLC, por sus siglas en inglés), adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de Lewis, tumores neuroendocrinos de pulmón, carcinoide típico, carcinoide atípico, cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y carcinoma neuroendocrino de células grandes), síndromes mielodisplásicos (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP) y cáncer de próstata (que incluye, pero no se limita a, el adenocarcinoma de próstata).

En otra realización, la presente invención se dirige a un compuestos para utilizar en un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, preferiblemente, un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, melanoma, leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, preferiblemente, un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde el cáncer es mieloma múltiple.

Los compuestos según la presente invención o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, también pueden tener aplicaciones terapéuticas en combinación con agentes inmunomoduladores, tales como inhibidores del eje de punto de control inmunitario PD1/PDL1, por ejemplo, anticuerpos (o péptidos) que se unen y/o

inhiben la actividad de PD-1 o la actividad de PD-L1 y o CTLA-4 o de células T del receptor de antígeno quimérico (CART), diseñado por ingeniería genética, dirigidos a antígenos asociados a tumores.

Los compuestos según la presente invención o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, también pueden combinarse con radioterapia o agentes quimioterapéuticos (que incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerígenos) o cualquier otro agente farmacéutico que se administra a un sujeto que tiene cáncer, para el tratamiento del cáncer de dicho sujeto, o para el tratamiento o prevención de efectos secundarios asociados con el tratamiento del cáncer de dicho sujeto.

Los compuestos según la presente invención o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, también pueden combinarse con otros agentes que estimulan o potencian la respuesta inmunitaria, tales como vacunas.

En una realización, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en métodos para tratar y/o prevenir un cáncer (en donde el cáncer se selecciona de los descritos en la presente memoria), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita (preferiblemente, un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta o terapia de combinación; en donde la terapia conjunta o terapia de combinación comprende un compuesto de Fórmula (I) de la presente invención y uno o más agentes anticancerígenos seleccionados del grupo que consiste en (a) agente inmunomodulador (tal como inhibidores del eje de punto de control inmunitario PD1/PDL1, por ejemplo, anticuerpos [o péptidos] que se unen y/o inhiben la actividad de PD-1 o la actividad de PD-L1 y o CTLA-4); (b) células T receptoras de antígeno quiméricas (CART) modificadas dirigidas a antígenos asociados a tumores; (c) radioterapia; (d) quimioterapia; y (e) agentes que estimulan o potencian la respuesta inmunitaria, tales como vacunas.

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para utilizar como medicamento.

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para utilizar en la inhibición de la actividad de MCL-1.

Como se utiliza en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término "agentes anticancerígenos" abarcará "agentes de crecimiento de células antitumorales" y "agentes antineoplásicos".

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades (preferiblemente, cánceres) mencionadas anteriormente.

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades (preferiblemente, cánceres) mencionadas anteriormente.

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento y/o prevención, en particular para tratar una enfermedad, preferiblemente un cáncer, como se describe en la presente memoria (por ejemplo, mieloma múltiple).

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para utilizar en el tratamiento y/o prevención, en particular para tratar, una enfermedad, preferiblemente, un cáncer, como se describe en la presente memoria (por ejemplo, mieloma múltiple).

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento y/o prevención, en particular para tratar enfermedades o afecciones mediadas por MCL-1, preferiblemente cáncer, más preferiblemente un cáncer como se describe en la presente memoria (por ejemplo, mieloma múltiple).

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para utilizar en el tratamiento y/o prevención, en particular para utilizar en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por MCL-1, preferiblemente, cáncer, más preferiblemente un cáncer como se describe en la presente memoria (por ejemplo, mieloma múltiple).

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de MCL-1.

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir, en particular para tratar, un cáncer,

preferiblemente un cáncer como se describe en la presente memoria. Más particularmente, el cáncer es un cáncer que responde a la inhibición de MCL-1 (por ejemplo, mieloma múltiple).

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir, en particular para tratar, cualquiera de las afecciones de enfermedad mencionadas anteriormente en el presente documento.

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir cualquiera de las afecciones de enfermedad mencionadas anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, pueden administrarse a sujetos, preferiblemente seres humanos, para tratar y/o prevenir una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, se proporcionan compuestos para utilizar en un método para tratar sujetos, preferiblemente mamíferos, tales como seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria; o un método para ralentizar la progresión de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria en sujetos humanos; o un método de prevención en sujetos, preferiblemente mamíferos, tales como seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral o intravenosa, más preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo a sujetos tales como seres humanos.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para ser terapéuticamente activa, y que esta cantidad variará, entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y el estado del paciente. En una realización, una cantidad diaria terapéuticamente efectiva puede ser de aproximadamente 0,005 mg/kg a 100 mg/kg.

La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominada en la presente memoria como ingrediente activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico, puede variar caso a caso, por ejemplo, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno particular o enfermedad que se esté tratando. Los métodos de la presente invención también pueden incluir la administración del ingrediente activo en una pauta posológica de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de la presente invención, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración.

La presente invención también proporciona composiciones para tratar y/o prevenir los trastornos (preferiblemente, un cáncer como se describe en la presente memoria) a los que se hace referencia en la presente memoria. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible que el principio activo (p. ej., un compuesto de la presente invención) se administre solo, es preferible administrarlo como composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, utilizando el uso de métodos tales como los descritos en Gennaro y col., Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contiene un compuesto según la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto según la presente invención y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación farmacéutica separada.

Por lo tanto, en una realización, la presente invención se dirige a un producto que comprende, como primer ingrediente activo, un compuesto según la invención y, además, como ingrediente activo adicional, uno o más agente(s) anticanceroso(s), como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El uno u otros más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención, pueden administrarse simultáneamente (p. ej., en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En una realización, los dos o más compuestos se administran en un periodo y/o en una cantidad y/o de una manera que sea suficiente para asegurar que se consigue un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y orden de administración preferidos, y las cantidades y pautas de dosificación respectivos para cada componente de la combinación, dependerán del otro agente anticáncer y el compuesto concretos de la presente invención que se administren, su vía de administración, la afección concreta, en particular el tumor que se trate, y el huésped concreto que se trate.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la presente invención.

Ejemplos

Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes ejemplos. Todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional o, alternativamente, pueden prepararse fácilmente por un experto según métodos muy conocidos.

Abreviatura	Significado
ACN	acetonitrilo
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIPE	diisopropil éter
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DPPA	difenil fosforil azida
DTBAD	azodicarboxilato de di-terc-butilo
Et_3N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
$iPrNH_2$	isopropilamina
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
BuLi	butillitio
NBS	N-bromosuccinimida
Pd/C	paladio sobre carbono
PPh_3	trifenilfosfina
SFC	cromatografía de fluidos supercrítica
$Pd(AmPhos)_2Cl_2$	bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II)
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
RP	fase inversa
THF	tetrahidrofurano
TBDPSCl	terc-butil(cloro)difenilsilano
TBDMSCl	cloruro de *terc*-butildimetilsililo

Como comprenderá un experto en la técnica, los compuestos sintetizados mediante los protocolos indicados pueden contener disolvente residual o impurezas menores.

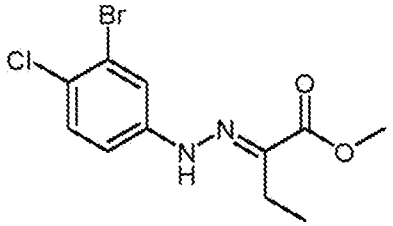
Un experto en la técnica se dará cuenta de que, incluso cuando no se menciona explícitamente en los protocolos experimentales a continuación, típicamente después de una purificación en cromatografía en columna, se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente.

En caso de que no se indique ninguna estereoquímica, esto significa que es una mezcla de estereoisómeros, salvo que se indique lo contrario o esté claro a partir del contexto.

Preparación de productos intermedios

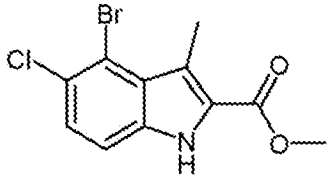
Para los productos intermedios que se utilizaron en una siguiente etapa de reacción como producto intermedio en bruto o parcialmente purificado, en algunos casos no se mencionan cantidades en mol para dicho producto intermedio en la siguiente etapa de reacción o, alternativamente, se indican cantidades en mol estimadas o cantidades en mol teóricas para dicho producto intermedio en la siguiente etapa de reacción en los protocolos de reacción descritos a continuación.

Producto intermedio 1



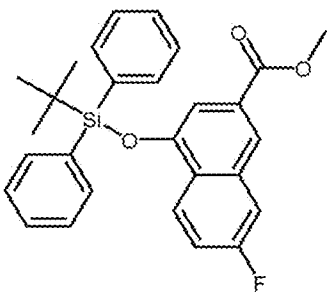
Una solución de (3-bromo-4-clorofenil)hidracina (CAS [1172589-41-1]) (4,66 g, 18,05 mmol) y 2-oxobutanoato de metilo (CAS [3952-66-7]) (1,02 eq.) en HCl (93 ml, 1,25 M en MeOH), se sometió a reflujo durante 90 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los volátiles se eliminaron a presión reducida, para dar 5,77 g del Producto intermedio 1 en forma de un residuo aceitoso marrón que se solidificó en unos minutos, y se utilizó como tal en la etapa siguiente.

Producto intermedio 2



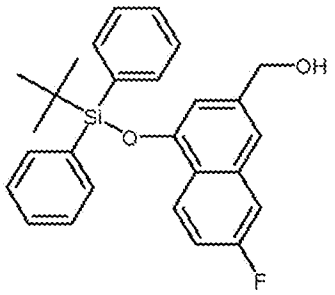
Una suspensión del producto intermedio 1 (5,77 g, en bruto) en ácido acético (37 ml) se calentó a 70 °C. Se añadió ácido sulfúrico (4,81 ml, 5 eq.) gota a gota durante 10 min (se desarrolló exotermia, y se formó un precipitado). Después de 15 minutos adicionales, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después a 0 °C mediante la adición de hielo. El precipitado sólido se filtró y se lavó con agua hasta que el filtrado alcanzó pH neutro. La mezcla de reacción en bruto se trituró con heptano frío/éter diisopropílico (8/2, 50 ml), para dar un sólido de color blanquecino. Este sólido se purificó mediante SFC preparatoria (fase estacionaria: Chiralpak Daicel IG 20 × 250 mm, fase móvil: CO_2, EtOH + 0,4 % $iPrNH_2$), para dar el Producto intermedio 2 (1,75 g, 32 %).

Producto intermedio 3



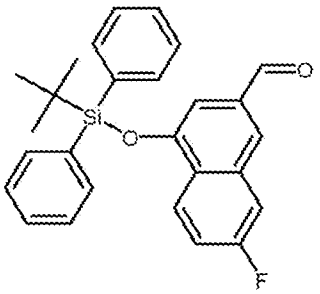
Se añadió TBDPSCl (14,66 g, 1,5 eq.) a una solución de 7-fluoro-4-hidroxi-2-naftoato de metilo (CAS [2092726-85-5]) (8 g, 35,56 mmol) e imidazol (7,26 g, 3 eq.) en DCM (500 ml), enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró hasta proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc - 1:0 hasta 1:1), para proporcionar el Producto intermedio 3 (14 g, rendimiento: 86 %) en forma de un aceite amarillo.

Producto intermedio 4



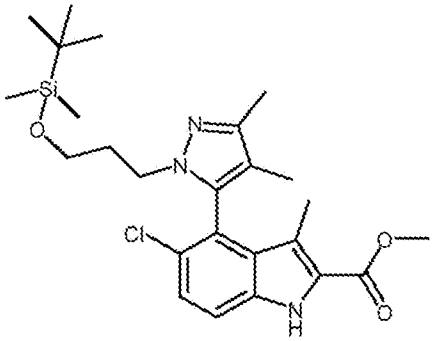
Se añadió lentamente $LiAlH_4$ (1,39 g, 1,2 eq.) a una solución del Producto intermedio 3 (14 g, 30,53 mmol) en THF (200 ml), se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de agua (2 ml) seguida de una solución acuosa de NaOH al 10 % (2 ml) a 0 °C. La mezcla heterogénea se filtró, y la torta del filtro se lavó con DCM (200 ml). El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc - 1:0 hasta 1:1), para proporcionar el Producto intermedio 4 (12 g, rendimiento: 90 %) en forma de un sólido amarillo.

Producto intermedio 5



Se añadió MnO_2 (29,1 g, 12 eq.) a una solución del Producto intermedio 4 (12 g, 27,87 mmol) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc, 100/0 hasta 50/50), para proporcionar el Producto intermedio 5 (12 g, rendimiento: 99 %) en forma de un aceite amarillo.

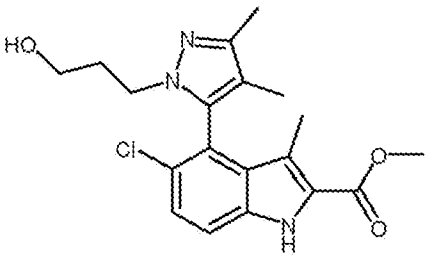
Producto intermedio 6



Se añadió $Pd(AmPhos)_2Cl_2$ (CAS [887919-35-9]) (1,17 g, 0,05 eq.) a una mezcla del Producto intermedio 2 (10 g, 33 mmol), el Producto intermedio 29 (21 g, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (6,85 g, 1,5 eq.) en 1,4-dioxano (240 ml) y H_2O (40 ml)

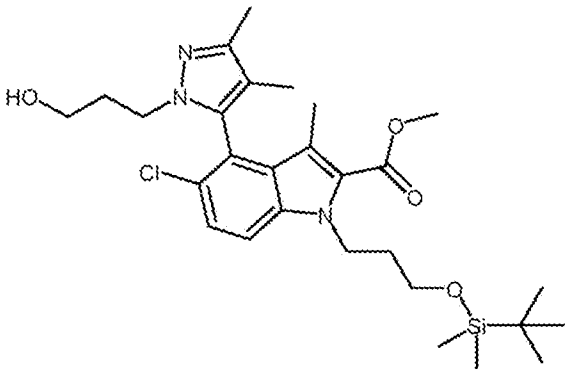
en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 110 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se evaporó, y el residuo se diluyó con EtOAc (250 ml) y H_2O (50 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (60 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el Producto intermedio 6 en forma de un líquido marrón (65 % puro), que se utilizó sin purificación adicional.

Producto intermedio 7



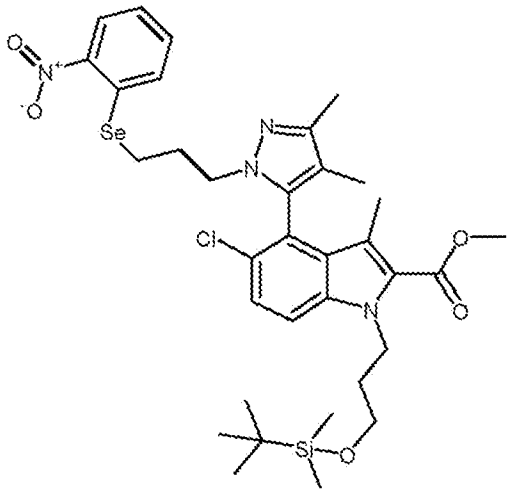
Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 191 ml, 10 eq.) a una solución del Producto intermedio 6 (57,6 g, 65 % puro, 76,4 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc (300 ml). La mezcla se lavó con NaHCOs acuoso saturado (2 x 100 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (370 g, gradiente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 0/100), para proporcionar el Producto intermedio 7 (22,2 g, rendimiento: 60 %) en forma de una goma amarilla.

Producto intermedio 8



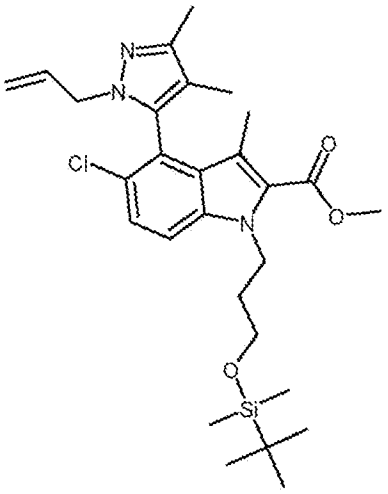
Una mezcla del Producto intermedio 7 (22,18 g, 52,58 mmol), (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (14,65 g, 1,1 eq.) y K_2CO_3 (14,53 g, 2 eq.) en ACN (250 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, y se filtró. La torta del filtro se lavó con ACN (3 x 100 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (340 g, gradiente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 50/50), para proporcionar el Producto intermedio 8 (8,52 g, rendimiento: 26 %) en forma de una goma amarilla, que se solidificó en reposo.

Producto intermedio 9



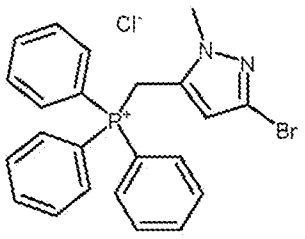
Se añadió tri-n-butilfosfina (2,9 ml, 2,4 eq.) a una solución del Producto intermedio 8 (3 g, 4,79 mmol) y selenocianato de 2-nitrofenilo (2,18 g, 2 eq.) en THF (50 ml) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (40 g, eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a 50/50), para proporcionar el Producto intermedio 9 (3 g, rendimiento: 81 %) en forma de un líquido marrón.

Producto intermedio 10



Se añadió H_2O_2 (1,9 ml, 5 eq.) a una solución del Producto intermedio 9 (3 g, 3,87 mmol) en THF (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (4 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (40 g, eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 85/15), para proporcionar el Producto intermedio 10 (1,94 g, rendimiento: 91 %) en forma de un líquido marrón.

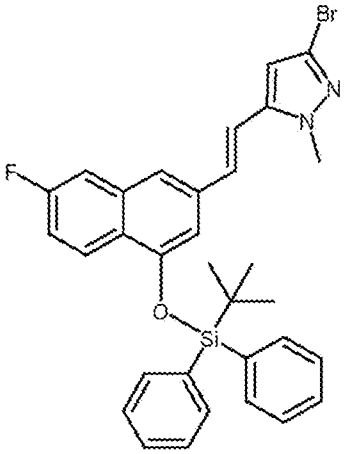
Producto intermedio 11



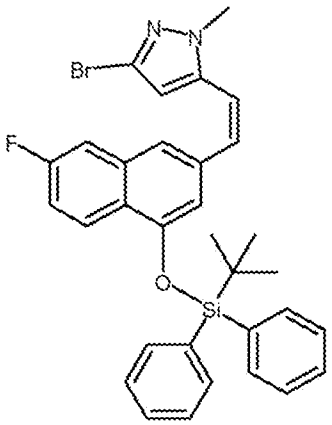
Se añadió PPh_3 (260 mg, 1,2 eq.) a una solución de 3-bromo-5-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (CAS [2109428-60-4]) (173 mg, 0,82 mmol) en ACN (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó,

y el residuo se trituró con éter de petróleo (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró, se recogió, y se secó al vacío, para proporcionar el Producto intermedio 11 (262 mg, rendimiento: 61 %) en forma de un sólido blanco.

Producto intermedio 12 y Producto intermedio 13



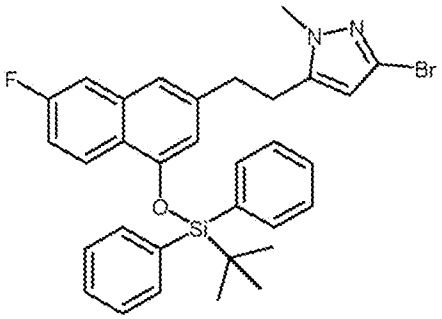
Producto intermedio 12



Producto intermedio 13

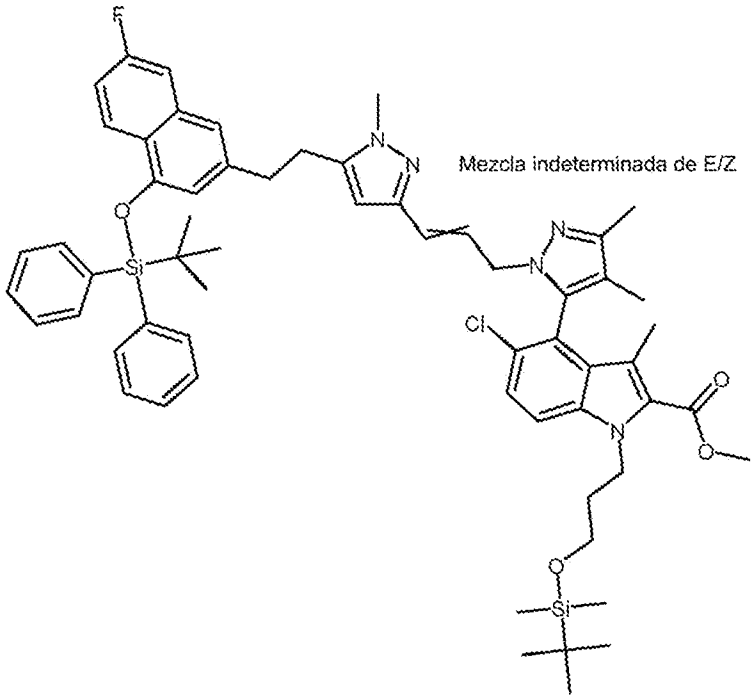
Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 30 mg, 1,5 eq.) a una solución del Producto intermedio 11 (260 mg, 0,5 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla se enfrió a -20 °C, y se añadió el Producto intermedio 5. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h. La reacción se apagó añadiendo agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (40 g, eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 85/15), para proporcionar el Producto intermedio 12 (120 mg, rendimiento: 41 %) y el Producto intermedio 13 (110 mg, rendimiento: 37 %), ambos en forma de sólidos blancos.

Producto intermedio 14



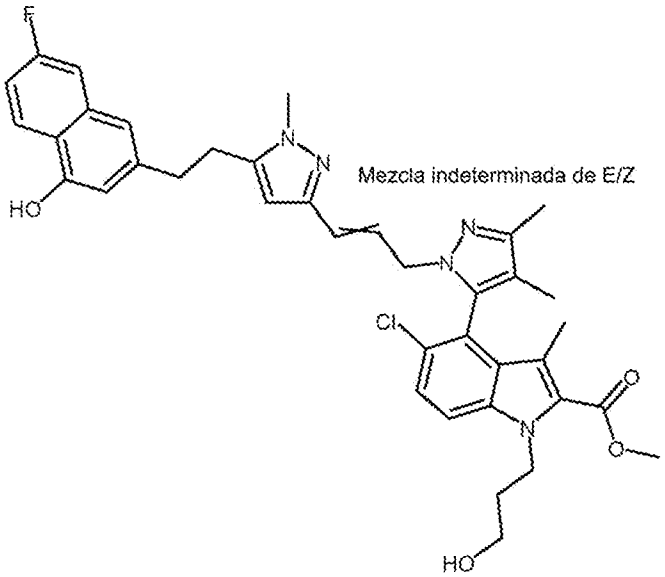
Se añadió PtO_2 (155 mg, 0,4 eq.) a una solución del Producto intermedio 13 (1 g, 1,7 mmol) en MeOH (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (2 eq.) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó, para proporcionar el Producto intermedio 14 (1 g, rendimiento: 59 %), en bruto y usado sin purificación adicional.

Producto intermedio 15



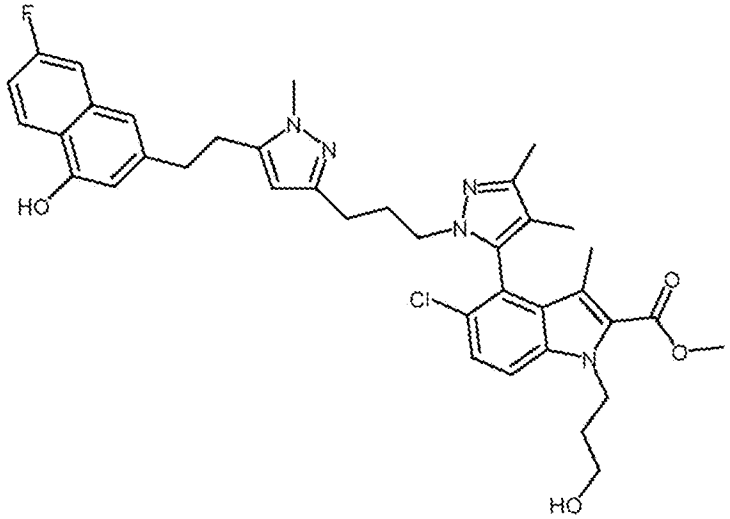
Se añadió DIPEA (481 µl, 3 eq.) a una solución del Producto intermedio 10 (500 mg, 0,943 mmol), el Producto intermedio 14 (831 mg, 1,5 eq.), bis (tri-terc-butilfosfina) paladio (CAS [53199-31-8]) (96 mg, 0,2 eq.) en DMF (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 x 35 ml). La capa acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (80 g, gradiente: DCM/MeOH, 100/0 a 95/5), para proporcionar el Producto intermedio 15 (723 mg, rendimiento: 74 %) en forma de una espuma.

Producto intermedio 16



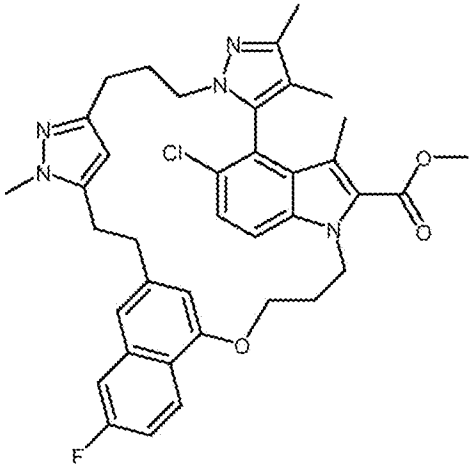
Se añadió TBAF (1 M en THF, 2 ml, 2,5 eq.) a una solución del Producto intermedio 15 (865 mg, 0,834 mmol) en THF seco (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (80 g, gradiente: DCM/MeOH, 100/0 a 95/5), para proporcionar el Producto intermedio 16 (337 mg, rendimiento: 59 %) en forma de una espuma blanca.

Producto intermedio 17



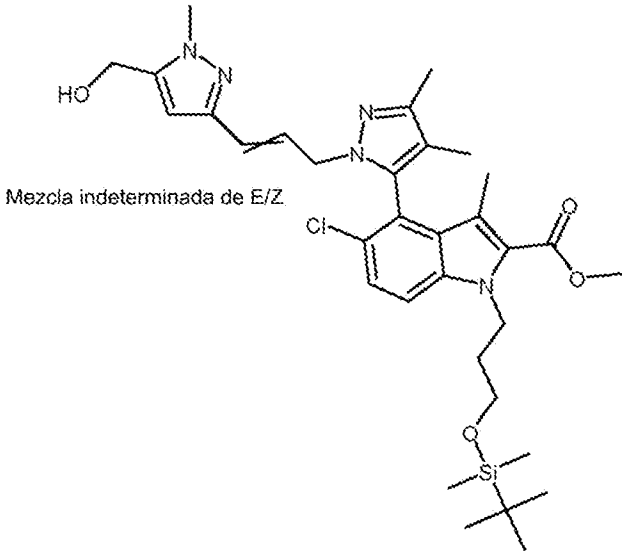
Una solución del Producto intermedio 16 (337 mg, 0,493 mmol) en EtOAc (21 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) en presencia de Pd/C (10 %, 52 mg, 0,1 eq.) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalite®, la torta filtrante se lavó con EtOAc, y el filtrado se evaporó, para proporcionar el Producto intermedio 17, usado directamente en la siguiente etapa.

Producto intermedio 18 y Producto intermedio 19



Producto intermedio 18 (Ra o Sa; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada) Producto intermedio 19 (Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada) Se añadió una solución del Producto intermedio 17 (338 mg, 0,493 mmol) y DTBAD (227 mg, 2 eq.) en tolueno (10 ml) y THF (2 ml) con una bomba de jeringa (0,1 ml/min) a una solución de PPh_3 (258 mg, 2 eq.) en tolueno (10 ml), agitando a 70 °C. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (80 g, gradiente: EtOAc/MeOH 100/0 hasta 95/5). El producto obtenido se purificó mediante SFC preparatoria (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 × 250 mm, fase móvil: CO_2, EtOH + $iPrNH_2$ al 0,4 %), para proporcionar el Producto intermedio 18 (86 mg, rendimiento: 26 %) y el Producto intermedio 19 (88 mg, rendimiento: 27 %) en forma de espumas.

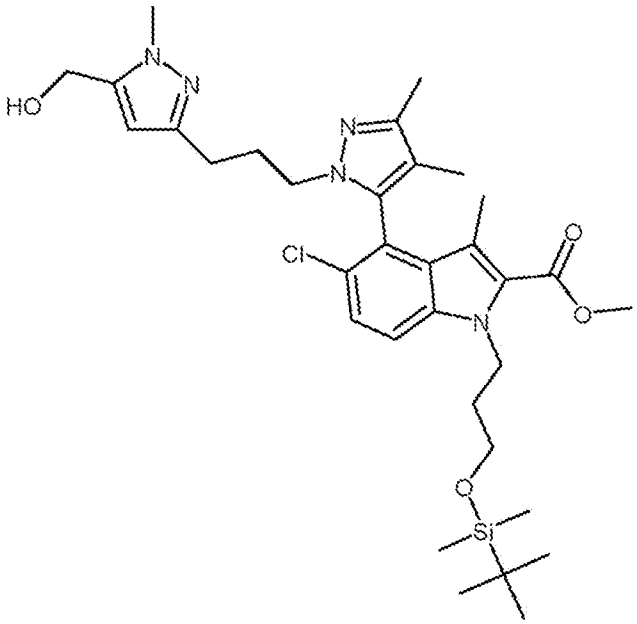
Producto intermedio 20



Mezcla indeterminada de E/Z

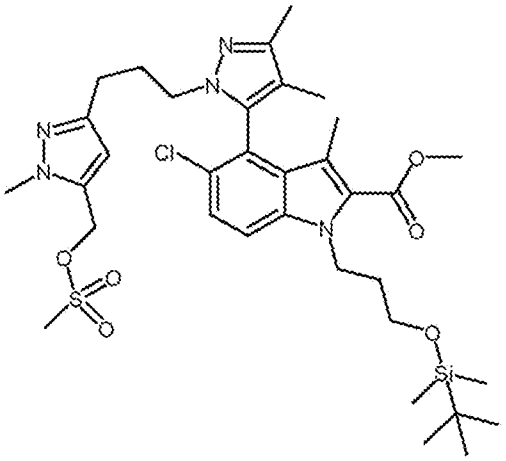
El Producto intermedio 20 se preparó según un procedimiento análogo al del Producto intermedio 15, comenzando a partir del Producto intermedio 10 y (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il) metanol (CAS [1784533-05-6]), en lugar del Producto intermedio 14.

Producto intermedio 21



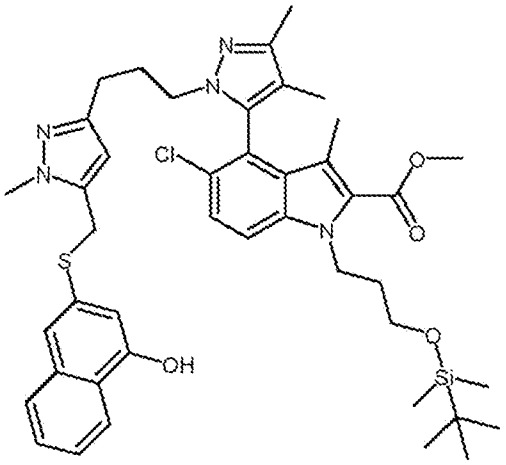
El Producto intermedio 21 se preparó según un procedimiento análogo al del Producto intermedio 17, partiendo del Producto intermedio 20, en lugar del Producto intermedio 16.

Producto intermedio 22



Se añadió gota a gota MsCl (141 µl, 2,5 eq.) a una solución del Producto intermedio 21 (467 mg, 0,727 mmol) y Et_3N (303 µl, 3 eq.) en DCM (16 ml), agitando a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), y se trató con NaHCOs acuoso saturado (20 ml). Las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó, para proporcionar el Producto intermedio 22, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

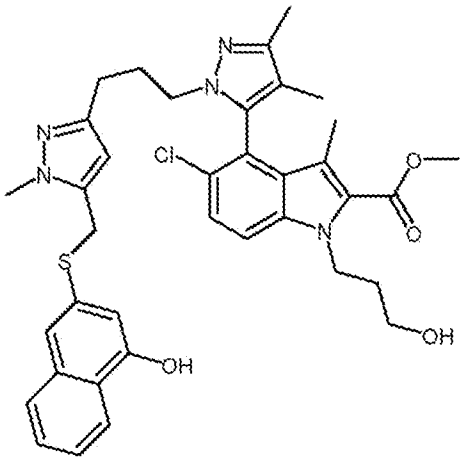
Producto intermedio 23



Producto intermedio 23

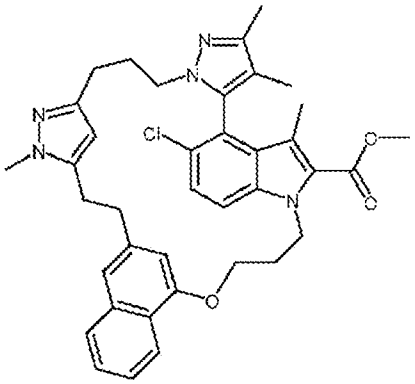
Se añadió K_2CO_3 (151 mg, 1,5 eq.) a una solución de éster S-[4-(acetiloxi) -2-naftalenilo] del ácido etanotíico (CAS [2143010-96-0]) (246 mg, 1,3 eq.) en MeOH desgasificado (7,5 ml). Después de 5 min, se añadió una solución del Producto intermedio 22 (524 mg, 0,727 mmol) en THF (3,7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más cantidad de K_2CO_3 (151 mg, 1,5 eq.), y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (80 g, gradiente: DCM/MeOH(NH_3) 100/0 hasta 95/5), para proporcionar el Producto intermedio 23 (220 mg, rendimiento: 38 %) en forma de una espuma.

Producto intermedio 24



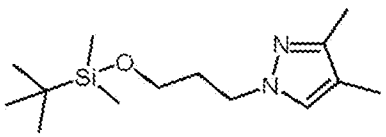
Se añadió TBAF (1 M en THF, 0,36 ml, 1,3 eq.) a una solución del Producto intermedio 23 (220 mg, 0,275 mmol) en THF seco (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (24 g, gradiente: DCM/MeOH, 100/0 hasta 95/5), para proporcionar el Producto intermedio 24 (188 mg, rendimiento: 99 %) en forma de una espuma amarilla.

Producto intermedio 25 y Producto intermedio 26

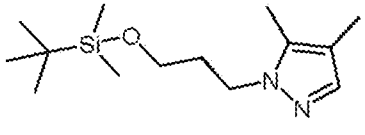


Producto intermedio 25 (Ra o Sa; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada) Producto intermedio 26 (Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada) Se añadió una solución del Producto intermedio 24 (188 mg, 0,274 mmol) y DTBAD (252 mg, 4 eq.) en tolueno (6 ml) y THF (1 ml) con una bomba de jeringa (0,1 ml/min) a una solución de PPh_3 (287 mg, 4 eq.) en tolueno (6 ml), agitando a 70 °C. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (40 g, gradiente: DCM/MeOH 100/0 hasta 95/5). El producto obtenido se separó en sus atropisómeros mediante SFC preparatoria (fase estacionaria: Daicel Chiralpak OJ 20 × 250 mm, fase móvil: CO_2, EtOH + $iPrNH_2$ al 0,4 %), para proporcionar el Producto intermedio 25 (33 mg, rendimiento: 18 %) y el Producto intermedio 26 (33 mg, rendimiento: 18 %).

Producto intermedio 27a y Producto intermedio 27b



Producto intermedio 27a

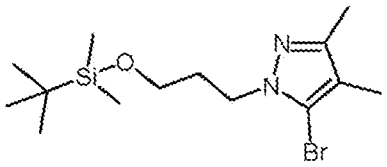


Producto intermedio 27b

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 8,73 g, 1,05 eq.) en porciones a una solución agitada de 3,4-dimetil-1H-pirazol (CAS [2820-37-3]) (20 g, 208 mmol) y (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (CAS [89031-84-5]) (55,32 g, 1,05 eq.)

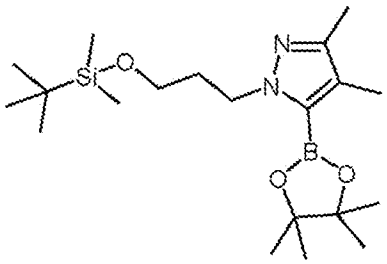
en DMF (400 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (400 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida, para proporcionar una mezcla del Producto intermedio 27a y el Producto intermedio 27b (63,2 g, rendimiento: 56 %) en forma de un líquido amarillo.

Producto intermedio 28



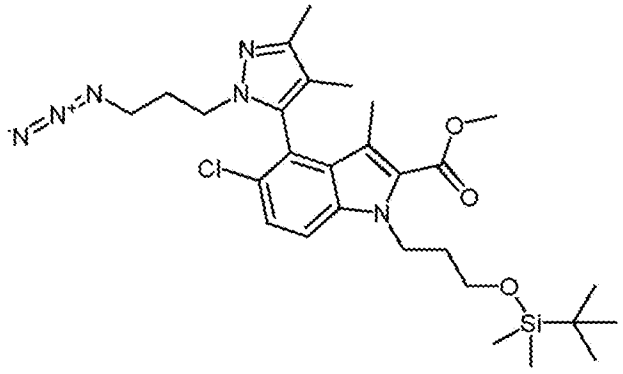
Se añadió NBS (44 g, 2,1 eq.) a una solución de la mezcla del Producto intermedio 27a y el Producto intermedio 27b (63,2 g, 117,7 mmol) en DCM (600 ml) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con Na_2SO_3 acuoso saturado (200 ml). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (330 g, gradiente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 90/10), para dar un líquido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria (fase estacionaria: RP Xtimate Prep C18 OBD - 5 µm, 40 × 150 mm, fase móvil: agua (10 mM NH_4HCO_3)/CH_3CN 10/90 hasta 3/97). El producto obtenido se diluyó con agua (70 ml) y EtOAc (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida, para dar el Producto intermedio 28 (24 g, rendimiento: 59 %) en forma de un líquido amarillo.

Producto intermedio 29



Se añadió gota a gota BuLi (2,5 M en hexano, 6,33 ml, 1,1 eq.) a una solución del Producto intermedio 28 (5 g, 14,39 mmol) en THF seco (75 ml) a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, antes de la adición gota a gota de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS [61676-62-8]) (3,52 ml, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (25 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (100 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (75 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (120 g, gradiente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 80/20), para proporcionar el Producto intermedio 29 (4,19 g, rendimiento: 74 %) en forma de un aceite incoloro.

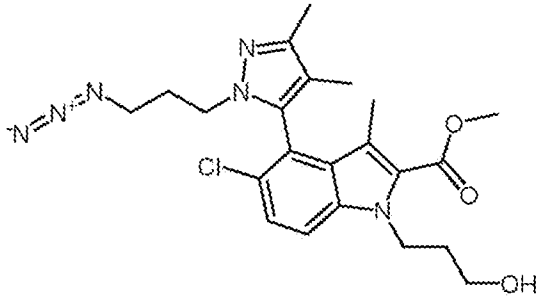
Producto intermedio 30



Se añadieron DPPA (CAS [26386-88-9], 774 mg, 2,812 mmol, 2 eq.) y DBU (642 mg, 4,219 mmol, 3 eq.) a una solución del Producto intermedio 8 (800 mg, 1,406 mmol) en THF seco (16 ml), en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de

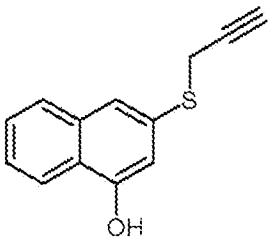
reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó, para dar el Producto intermedio 30 (1,25 g, rendimiento: 91 %) en forma de un aceite amarillo, usado sin purificación adicional.

Producto intermedio 31



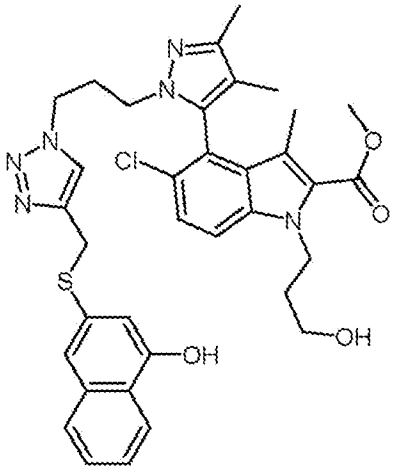
Se añadió TBAF (1 M en THF, 3,271 ml, 3,271 mmol, 2,5 eq.) a una solución del Producto intermedio 30 (1,25 g, 1,287 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 hasta 30/70), para proporcionar el Producto intermedio 31 (540 mg, rendimiento: 91 %) en forma de un aceite amarillo.

Producto intermedio 32



Se añadieron bromuro de propargilo (600 mg, 4,034 mmol, 1,05 eq.) y K_2CO_3 (1327 mg, 9,604 mmol, 2,5 eq.) a una solución de acetato de 3-(acetiltio)naftalen-1-ilo (CAS [2143010-96-0], 1 g, 3,842 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 hasta 70/30), para proporcionar el Producto intermedio 32 (600 mg, rendimiento: 72 %) en forma de un sólido marrón.

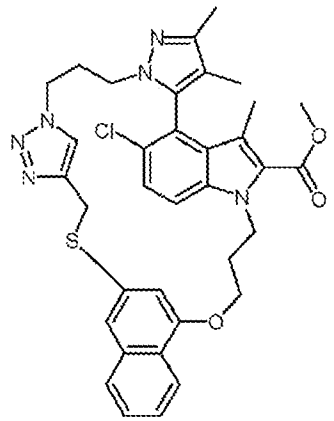
Producto intermedio 33



El Producto intermedio 32 (306 mg, 1,412 mmol, 1,2 eq.), ascorbato de sodio (93 mg, 0,471 mmol, 0,4 eq.), NaHCOS (296 mg, 3,53 mmol, 3 eq.) y $CuSO_4$ (38 mg, 0,235 mmol, 0,2 eq.) se añadieron a una solución del Producto intermedio 31 (540 mg, 1,177 mmol) en tBuOH (8 ml) y agua (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

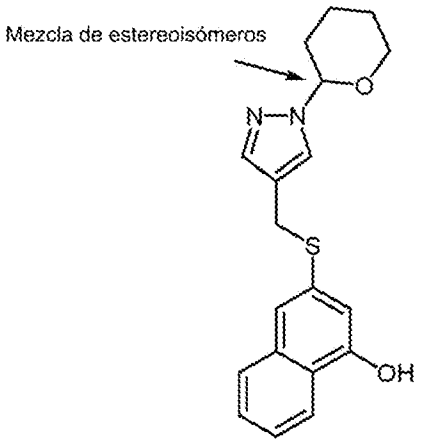
durante la noche. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 hasta 0/100, seguido de EtOAc/MeOH de 100/0 hasta 70/30), para dar el Producto intermedio 33 (500 mg, rendimiento: 63 %) en forma de un sólido marrón.

Producto intermedio 34 y Producto intermedio 35



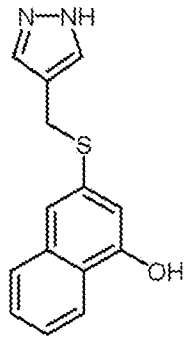
Producto intermedio 34: Ra o Sa; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada Producto intermedio 35: Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada se añadieron trifenilfosfina (351 mg, 1,337 mmol, 3 eq.) y DTBAD (308 mg, 1,337 mmol, 3 eq.) a una solución del Producto intermedio 33 (300 mg, 0,446 mmol) en DCM seco (12 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (Columna: Welch Climate C18 150 × 40 mm × 10 µm; agua/ACN 25/75 hasta 0/100) seguido de SFC (columna: Daicel Chiralpak OD (250 mm × 30 mm, 10 µm); CO_2/EtOH (0.1 % $NH_3.H_2O$) 30/70 hasta 60/40), para dar el Producto intermedio 34 (100 mg, rendimiento: 34 %) y el Producto intermedio 35 (100 mg, rendimiento: 34 %).

Producto intermedio 36



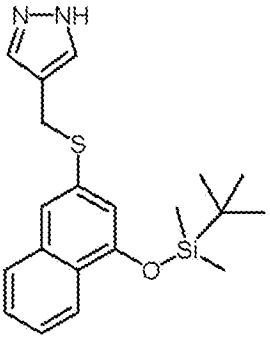
Se añadieron K_2CO_3 (8,265 g, 59,8 mmol, 3 eq.) y NaI (4,482 g, 29,9 mmol, 1,5 eq.) a una solución de 4-(clorometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (CAS [2152839-94-4], 4 g, 19,9 mmol) y acetato de 3-(acetiltio)naftalen-1-ilo (CAS [2143010-96-0], 6,828 g, 25,9 mmol, 1,3 eq.) en MeOH (120 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, y se añadió agua (800 ml). El pH se ajustó a 6 utilizando HCl acuoso (1 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml × 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 hasta 60/40), para proporcionar el Producto intermedio 36 (4,5 g, 75 % puro, rendimiento: 50 %) en forma de un aceite amarillo.

Producto intermedio 37



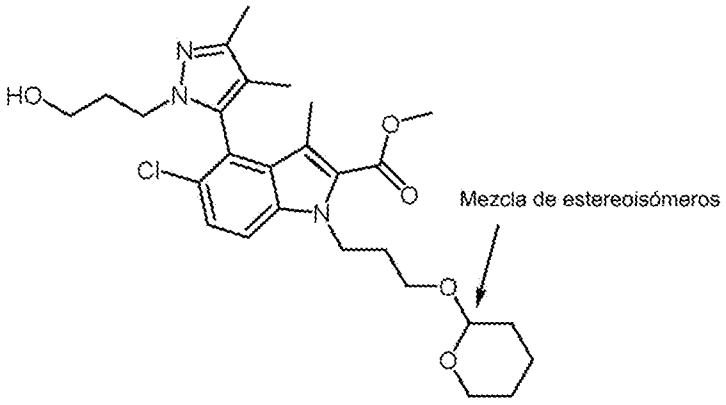
Se añadió HCl (4 M en dioxano, 20 ml, 80 mmol, 8 eq.) a una solución del Producto intermedio 36 (4,5 g, 75 % puro, 9,989 mmol) en dioxano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, y se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (pH 7). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml × 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 hasta 40/60), para proporcionar el Producto intermedio 37 (2,8 g, 75 % puro, rendimiento: 82 %) en forma de un aceite amarillo.

Producto intermedio 38



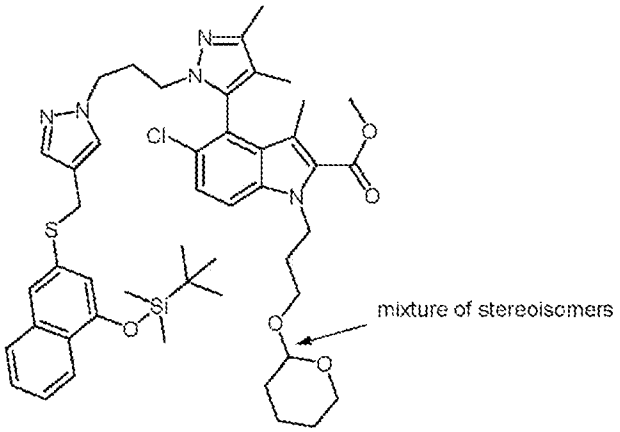
A una solución del Producto intermedio 37 (2,8 g, 75 % puro, 8,15 mmol) en DCM (60 ml) se añadieron TBDMSCl (1,842 g, 12,224 mmol, 1,5 eq.) e imidazol (1,387 g, 20,374 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se apagó añadiendo agua (150 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (80 ml × 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 70/30), para proporcionar el Producto intermedio 38 (3,5 g, 76 % puro) en forma de un aceite amarillo.

Producto intermedio 39



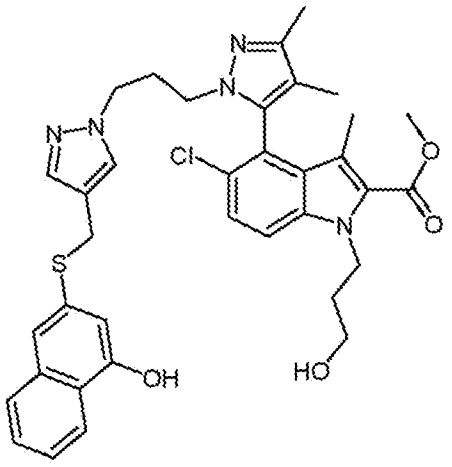
Una mezcla del Producto intermedio 7 (4 g, 68 % puro, 7,25 mmol), 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (CAS [33821-94-2], 2,426 g, 10,875 mmol, 1,5 eq.) y K_2CO_3 (2,505 g, 18,125 mmol, 2,5 eq.) en ACN (40 ml) se agitó a 85 °C durante 16 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrada se enjuagó con ACN (3 x 30 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (40 g, gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 100/0 hasta 30/70), para proporcionar el Producto intermedio 39 (3,7 g, rendimiento: 90 %) en forma de una goma amarilla.

Intermediate 40



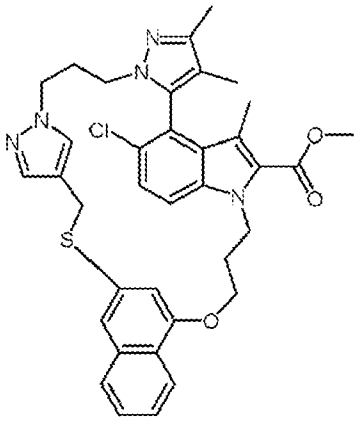
Se añadió trifenilfosfina (1,39 g, 5,299 mmol, 3 eq.) a una solución del Producto intermedio 39 (1 g, 1,766 mmol) y el Producto intermedio 38 (1,03 g, 2,12 mmol, 1,2 eq.) en DCM (40 ml), y la mezcla se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió DTBAD (1,22 g, 5,299 mmol, 3 eq.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 hasta 55/45), para proporcionar el Producto intermedio 40, aún impuro, y usado sin purificación adicional (1 g, 26 % puro, rendimiento: 17 %) en forma de un aceite amarillo.

Producto intermedio 41



Se añadió HCl (4 M en dioxano, 4 ml, 16 mmol, 53 eq.) a una solución del Producto intermedio 40 (1 g, 26 % puro, 0,302 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, y se añadió NaHCOs acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La capa orgánica se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 hasta 0/100), seguida de cromatografía líquida preparatoria de alta resolución (columna: Phenomenex Gemini NX-C18 (75 × 30 mm × 3 µm); agua ($NH_3.H_2O$ al 0,05 %+ 10 mM NH_4HCO_3)/ACN 45/55 hasta 15/85), para proporcionar el Producto intermedio 41 (100 mg, rendimiento: 48 %).

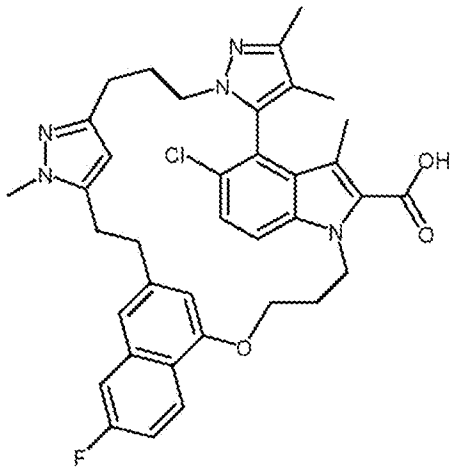
Producto intermedio 42 y Producto intermedio 43



Producto intermedio 42: Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada Producto intermedio 43: Ra o Sa; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada se añadió trifenilfosfina (79 mg, 0,391 mmol, 3 eq.) a una solución del Producto intermedio 41 (90 mg, 0,13 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (CAS [10465-81-3], 99 mg, 0,391 mmol, 3 eq.) en DCM (10 ml), a temperatura ambiente, y la mezcla se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparatoria de alta resolución (columna: Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 µm; agua (0,2 % FA)/ACN 35/65 hasta 5/95), para dar la mezcla racémica del Producto intermedio 42 y el Producto intermedio 43. Esta mezcla se separó en sus atropisómeros mediante SFC (Daicel Chiralpak AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); CO_2/EtOH (0,1 % $NH_3.H_2O$) 55/45), para proporcionar el Producto intermedio 42 (30 mg, rendimiento: 34 %) y el Producto intermedio 43 (30 mg, rendimiento: 34 %).

Preparación de compuestos

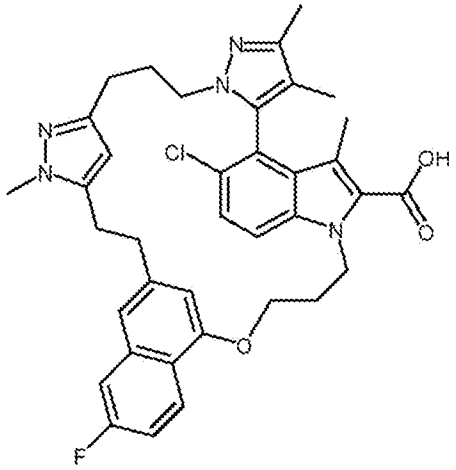
Compuesto 1



Ra o Sa; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada Se añadió una solución de LiOH (46 mg, 15 eq.) en agua (0,45 ml) a una solución del Producto intermedio 18 (86 mg, 0,129 mmol) en THF/MeOH (0,9 ml/0,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se inyectó directamente en HPLC preparatoria (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD -10 µm, 30 × 150 mm, fase móvil: Solución al 0,25 % de NH_4HCO_3 en agua, CH_3CN). El producto obtenido se trituró en DIPE, se filtró, y se secó a 50 °C al vacío, para proporcionar el Compuesto 1 (70 mg, rendimiento: 83 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27-1,37 (m, 1 H), 1,63 (s, 3 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,81 (s, 3 H), 2,07-2,16 (m, 5 H), 2,29-2,39 (m, 2 H), 2,77-2,89 (m, 2 H), 2,94-3,05 (m, 2 H), 3,31-3,44 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,72-3,86 (m, 2 H), 4,57-4,68 (m, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 5,05-5,16 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,21-7,29 (m, 2 H), 7,42 (dd, J=10,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J=9,2, 5,9 Hz, 1 H).

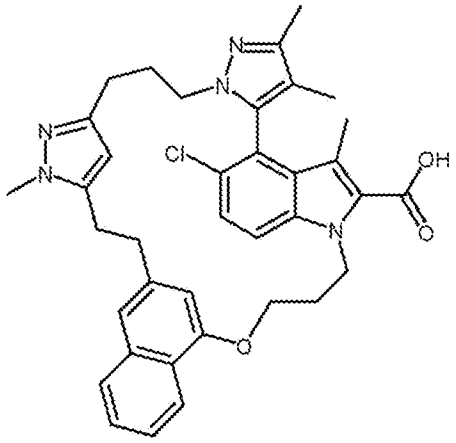
Compuesto 2



Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada El Compuesto 2 se preparó según un procedimiento análogo al del Compuesto 1, a partir del Producto intermedio 19, en lugar del Producto intermedio 18.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27-1,37 (m, 1 H), 1,63 (s, 3 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,81 (s, 3 H), 2,07-2,16 (m, 5 H), 2,29-2,38 (m, 2 H), 2,77-2,88 (m, 2 H), 2,94-3,05 (m, 2 H), 3,31-3,44 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,72-3,86 (m, 2 H), 4,57-4,69 (m, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 5,05-5,16 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,21-7,29 (m, 2 H), 7,42 (dd, J=10,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J=9,2, 5,9 Hz, 1 H).

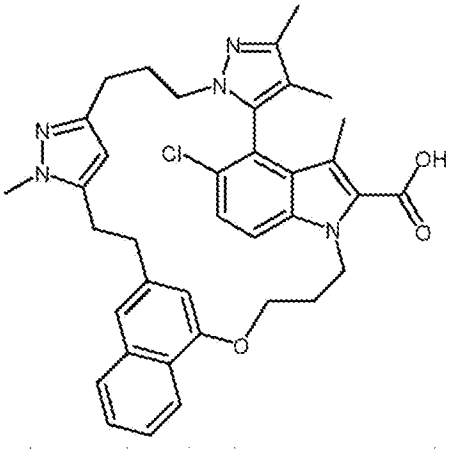
Compuesto 3



Ra o Sa; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada Se añadió una solución de LiOH (18 mg, 15 eq.) en agua (0,6 ml) a una solución del Producto intermedio 25 (33 mg, 0,049 mmol) en THF/MeOH (1,2 ml/1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se inyectó directamente en HPLC preparatoria (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD -10 µm, 30 × 150 mm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN), para proporcionar el Compuesto 3 (27 mg, rendimiento: 83 %) en forma de un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13-1,25 (m, 1 H), 1,62 (s, 3 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 2,01-2,16 (m, 5 H), 2,36-2,46 (m, 2 H), 3,18-3,24 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,93-4,06 (m, 2 H), 4,12 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,24 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,57-4,69 (m, 2 H), 5,10 (dt, J=14,6, 5,0 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,30 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,38-7,48 (m, 2 H), 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,88 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H).

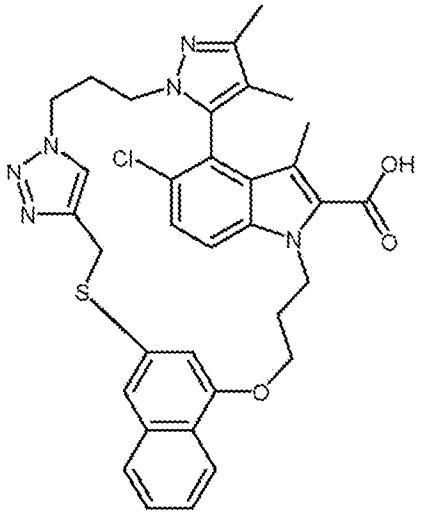
Compuesto 4



Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada El Compuesto 4 se preparó según un procedimiento análogo al del Compuesto 3, a partir del Producto intermedio 26, en lugar del Producto intermedio 25.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12-1,24 (m, 1 H), 1,62 (s, 3 H), 1,64-1,74 (m, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 2,01-2,15 (m, 5 H), 2,36-2,45 (m, 2 H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,92-4,06 (m, 2 H), 4,12 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,22 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,58-4,68 (m, 2 H), 5,10 (dt, J=14,6, 5,1 Hz, 1 H), 6,73 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,31 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,38-7,49 (m, 2 H), 7,62-7,67 (m, 1 H), 7,89 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H).

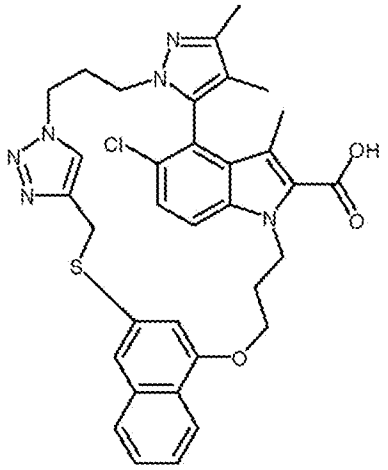
Compuesto 5



Ra o Sa; se añadió un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada, Se añadió $LiOH.H_2O$ (17 mg, 0,41 mmol, 3 eq.) a una solución del Producto intermedio 34 (90 mg, 0,137 mmol) en THF (1,5 ml), MeOH (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó a 5 con HCl acuoso (1 N), y se extrajo con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó, para dar el Compuesto 5 (70 mg, rendimiento: 79 %) en forma de un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-t/6) d ppm = 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,60 (ddd, J=5,0, 8,9, 14,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,17-3,95 (m, 4H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,42 (br s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,62 (s, 3H)

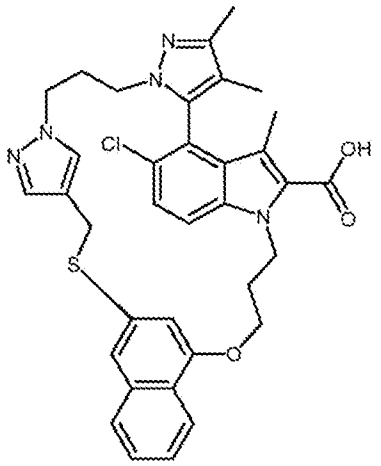
Compuesto 6



Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada El Compuesto 6 se preparó según un procedimiento análogo al del Compuesto 5, a partir del Producto intermedio 35, en lugar del Producto intermedio 34.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm = 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,18-3,95 (m, 4H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,42 (br s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,62 (s, 3H)

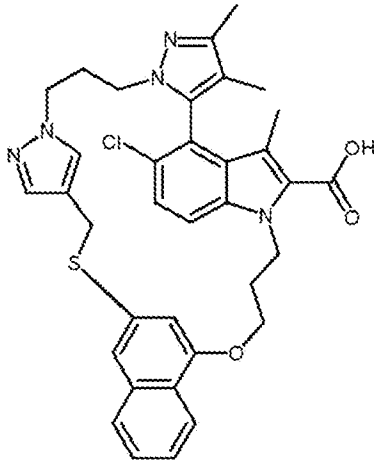
Compuesto 7



Ra o Sa; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada Se añadió LiOH (53 mg, 2,229 mmol, 50 eq.) a una solución del Producto intermedio 43 (30 mg, 0,044 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 32 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparatoria de alta resolución (Columna: Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 µm; agua (0,2 % FA)/ACN 36/64 hasta 6/94), para proporcionar el Compuesto 7 (26 mg, rendimiento: 91 %).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) d ppm = 8,11 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,44 (dquin, J=1,5, 7,1 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (td, J=4,2, 14,4 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J=4,3, 9,9, 14,3 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 4H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,58-2,34 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,65-1,58 (m, 1H)

Compuesto 8



Sa o Ra; un atropisómero, pero estereoquímica absoluta no determinada El Compuesto 8 se preparó según un procedimiento análogo al del Compuesto 7, a partir del Producto intermedio 42, en lugar del Producto intermedio 43.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d*4) d ppm = 8,12 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,65-6,46 (m, 2H), 5,17 (br d, J=14,6 Hz, 1H), 4,63 (br t, J=9,8 Hz, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,46 (br s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H)

Análisis analítico

Métodos de LCMS

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

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

Los compuestos se describen por sus tiempos de retención experimentales (T_r) e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular reseñado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con el método utilizado.

En lo sucesivo, "SQD" significa detector cuádruple simple, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice unido por puente, "DAD" detector de matriz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia.

Códigos del método LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; Tiempo de ejecución en minutos)

Código del método	Instrumento	Columna	fase móvil	gradiente	Flujo / T de la col.	Tiempo de ejecución
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 × 100 mm)	A: CH_3COONH_4 10 mM en H_2O al 95 % + CH_3CN al +5 % / B: CH_3CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,10 min, al 0 % de A en 0,90 min, al 5 % de A en 0,5 min	0,7 / 55	3,5
2		Columna Waters	A: agua con TFA al 0,04 %	Mantener el 90 % de A durante 0,8 min	0,8	10

Código del método	Instrumento	Columna	fase móvil	gradiente	Flujo	Tiempo de ejecución
					T de la col.	
	Agilent 1200 equipado con MSD 6110 o equivalente	XBridge-C18 (5 µm, 2,0 × 50 mm)	B: CH_3CN + TFA al 0,02 %	Gradiente al 20 % de A y al 80 % de B en 3,7 min	50	
				Mantener durante 3 min		
				Volver al 90 % de A en 2 min., y mantenerlo durante 0,5 min		
3	Agilent 1200 equipado con MSD 6110	Columna Waters XBridge-C18 (5 µm, 2,1 × 50 mm)	A: agua con un TFA al 0,04 %	Mantener el 70 % de A durante 0,8 min	0,8	10
			B: CH_3CN + TFA al 0,02 %	Gradiente hasta el 10 % de A y el 90 % de B en 3,7 min	50	
				Mantener durante 3 min		
				Volver al 70 % de A en 2 min, y mantenerlo durante 0,5 min		

Número del compuesto	Resultados de LCMS
1	confirma el MW (RT: 1,79, [M+H] + 654, Método: 1)
2	confirma el MW (RT: 1,79, [M+H] + 654, Método: 1
3	confirma el MW (RT: 1,83, [M+H] + 654, Método: 1)
4	confirma el MW (RT: 1,82, [M+H] + 654, Método: 1)
5	confirma el MW (RT: 3,97, [M+H] + 641, Método: 2)
6	confirma el MW (RT: 3,97, [M+H] + 641, Método: 2)
7	confirma el MW (RT: 3,33, [M+H] + 640, Método: 3)
8	confirma el MW (RT: 3,33, [M+H] + 640, Método: 3)

Métodos de SFC:

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

Métodos analíticos SFC-MS (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T Col) en °C; Tiempo de ejecución en minutos, contrapresión (BPR) en bares. "$iPrNH_2$" significa isopropilamina, "iPrOH" significa 2-propanol, "EtOH" significa etanol, "min" significa minutos.

Métodos de SFC:

Código del método	**Columna**	**fase móvil**	**gradiente**	**Flujo**	**Tiempo de ejecución**
				T de la col.	**BPR**
1	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3,0 µm, 50 × 4,6 mm)	A: CO_2	5 % de B hasta 40 % en 2 min y, mantener el 40 % de B durante 1,2 min, mantener el 5 % de B durante 0,8 min	4	4
		B: EtOH + DEA al +0,05 %		35	100

Tabla: Datos analíticos de SFC - R_t significa tiempo de retención (en minutos), $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método utilizado para el análisis mediante (SFC)MS de compuestos enantioméricamente puros. Núm. significa número.

Núm. de compuesto	Método de SFC	Rt	$[M+H]^+$
5	1	1,98	641
6	1	1,87	641
7	1	2,26	640
8	1	2,11	640

NMR

Los espectros de ^1H NMR se registraron en espectrómetros Bruker Avance III de 400 Mhz y Avance NEO de 400 MHz. $CDCl_3$ se utilizó como disolvente, salvo que se mencione lo contrario. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano.

Análisis farmacológico

Ejemplo biológico 1

Ensayo de unión con fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por sus siglas en inglés) para leucemia 1 de células mieloides marcada con terbio utilizando el péptido BIM BH3 (H2N-(C/Cy5Mal) WIAQELRRIGDEFN-OH) como compañero de unión para Mcl-1.

La apoptosis, o muerte celular programada, garantiza la homeostasis tisular normal, y su desregulación puede conducir a varias patologías humanas, incluido el cáncer. La vía apoptótica extrínseca se inicia a través de la activación de los receptores de la superficie celular, mientras que la vía apoptótica intrínseca se produce en la membrana externa mitocondrial y está regulada por las interacciones de unión entre las proteínas de la familia Bcl-2 proapoptóticas y antiapoptóticas, incluida la Mcl-1. En muchos cánceres, la(s) proteína(s) de Bcl-2 antiapoptótica(s), tales como la Mcl-1, se sobrerregulan, y de este modo las células cancerosas pueden evadir la apoptosis. Por lo tanto, la inhibición de la(s) proteína(s) de Bcl-2, tales como Mcl-1, puede conducir a la apoptosis en células cancerosas, proporcionando así un método para el tratamiento de dichos cánceres.

Este ensayo evaluó la inhibición del dominio BH3: interacción Mcl-1 mediante la medición del desplazamiento del péptido BIM BH3 marcado con Cy5 (H_2N-(C/Cy5Mal) WIAQELRRIGDEFN-OH) en el formato de ensayo HTRF.

Procedimiento de ensayo

Los siguientes ensayos y tampones de solución madre se prepararon para uso en el ensayo: (a) tampón de solución madre: Tris-HCl 10 mM, pH = 7,5 + NaCl 150 mM, filtrado, esterilizado y almacenado a 4 °C; y (b) tampón de ensayo 1 x, donde se añadieron los siguientes ingredientes al tampón de solución madre: ditiotreitol (DTT) 2 mM, Tween-20 al 0,0025 %, albúmina de suero bovino (BSA) 0,1 mg/ml. La solución de Tb-Mcl-1 1 x + Bim Cy5 se preparó diluyendo la solución madre de proteína usando el tampón de ensayo 1 x (b) en Tb-Mcl-1 25 pM y el péptido Bim Cy5 8 nM.

Utilizando el dispensador Acoustic ECHO, se dispensaron 100 nl del(de los) compuesto(s) de prueba 100 x en pocillos individuales de una placa Perkin Elmer Proxiplate de 384 pocillos de color blanco, para una concentración final del compuesto de 1 x, y una concentración final de DMSO del 1 %. El control inhibidor y el control neutro (NC, 100 nl de DMSO al 100 %) se estamparon en las columnas 23 y 24 de la placa de ensayo, respectivamente. A continuación, en cada pocillo de la placa se dispensó 10 µl de la solución de Tb-Mcl-1 1 x + péptido Bim Cy5. La placa se centrifugó con una placa de cubierta a 1000 rpm durante 1 minuto, a continuación, se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente con placas cubiertas. La señal de TR-FRET se leyó en un lector de microplacas BMG PHERAStar FSX a temperatura ambiente usando el módulo óptico de HTRF (HTRF: excitación: 337 nm, fuente de luz; láser, emisión A: 665 nm, emisión B: 620 nm, inicio de integración: 60 µs, tiempo de integración: 400 µs).

Análisis de datos

Se utilizó el lector de microplacas PHERAStar FSX de BMG para medir la intensidad de fluorescencia en dos longitudes de onda de emisión: 665 nm y 620 nm, e informar de las unidades de fluorescencia relativa (RFU, por sus siglas en inglés) para ambas emisiones, así como de una relación de las emisiones (665 nm/620 nm) x 10.000. Los valores de RFU se normalizaron con respecto al porcentaje de inhibición de la siguiente manera:

$$\%\ de\ inhibición = (((NC - IC) - (compuesto - IC)) / (NC - IC)) \times 100$$

donde IC (control inhibidor, señal baja) = señal media de Tb-MCl-1 + péptido Bim Cy5 + control inhibidor o 100 % de inhibición de Mcl-1; NC (control neutro, señal alta) = señal media de Tb-MCl-1 + péptido Bim Cy5 con DMSO solo o 0 % de inhibición. Se generó una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos, para determinar los valores de IC_{50} (utilizando GenData) basado en la siguiente ecuación:

$$Y = Inferior + (Superior\text{-}Inferior)/(1 + 10\text{^}((log IC_{50}\text{-}X) \times Pendiente))$$

donde Y = % de inhibición en presencia de concentración de inhibidor de X; Superior = 100 % de inhibición derivada del IC (señal media de Mcl-1 + control inhibidor); Inferior = 0 % de inhibición derivada del NC (señal media de Mcl-1 + DMSO); Pendiente = coeficiente de Hill; e IC_{50} = concentración del compuesto con una inhibición del 50 % en relación con el control superior/control neutro (NC).

$$Ki = IC_{50} / (1 + [L]/Kd)$$

En este ensayo [L] = 8 nM y Kd = 10 nM

Los compuestos representativos de la presente invención se analizaron según el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como se enumeran en la Tabla a continuación (n.d. significa no determinado).

Compuesto	Tb-MCL1 K_i (nM)
1	0,04
2	3,28
3	0,10
4	1,57
5	5,21
6	445,48
7	0,95
8	421,72

Ejemplo biológico 2

MCL-1 es un regulador de la apoptosis, y está altamente sobreexpresado en células tumorales que escapan a la muerte celular. El ensayo evalúa la potencia celular de los compuestos de molécula pequeña que se dirigen a reguladores de la vía de apoptosis, principalmente MCL-1, Bfl-1, Bcl-2 y otras proteínas de la familia Bcl-2. Los inhibidores de proteína-proteína que alteran la interacción de reguladores antiapoptóticos con proteínas del dominio BH3 inician la apoptosis.

El ensayo Caspasa-Glo® 3/7 es un ensayo luminiscente que mide las actividades de las caspasas 3 y 7 en preparaciones enzimáticas purificadas o cultivos de células adherentes o en suspensión. El ensayo proporciona un sustrato proluminiscente caspasa-3/7, que contiene la secuencia de tetrapéptidos DEVD. Este sustrato se escinde para liberar aminoluciferina, un sustrato de luciferasa utilizado en la producción de luz. La adición del reactivo único Caspase-Glo® 3/7 en un formato de "añadir-mezclar-medir" produce la lisis celular, seguida de la escisión del sustrato por la caspasa y la generación de una señal luminiscente "tipo resplandor".

Este ensayo utiliza la línea celular de mieloma múltiple humano MOLP-8, que es sensible a la inhibición de MCL-1.

Materiales:

- Perkin Elmer Envision
- Multigotas 384 y casetes de dispensación de pequeño volumen
- Centrifuga
- Contador celular automatizado Countess
- Portaobjetos con cámara de recuento Countess

- Placa de ensayo: ProxiPlate-384 Plus, Microplaca blanca de 384 pocillos poco profundos
- Cinta selladora: Topseal A plus
- Frasco de cultivo T175

Producto	Unidades	Almacenamiento
RPMI1640 (sin L-Glutamina, sin rojo fenol)	500 ml	4 °C
Suero fetal bovino (FBS) (inactivado por calor)	500 ml	4 °C
L-Glutamina (200 mm)	100 ml	-20 °C
Gentamicina (50 mg/ml)	100 ml	4 °C
Kit de detección de caspasa 3/7	100 ml	-20 °C
	10 × 10 ml	

Medios de cultivo celular:

MOLP8	
Medio RPMI-1640	500 ml
FBS al 20 % (inactivado por calor)	120 ml
L-Glutamina 2 mm	6,2 ml
50 µg/ml de gentamicina	620 µl
Medios de ensayo	
Medio RPMI-1640	500 ml
FBS al 10 % (inactivado por calor)	57 ml
L-Glutamina 2 mm	5,7 ml
50 µg/ml de gentamicina	570 µl

Cultivo celular:

Los cultivos celulares se mantuvieron entre 0,2 y 2,0 x 10^6 células/ml. Las células se cosecharon mediante recolección en tubos cónicos de 50 ml. A continuación, las células se precipitaron a 500 g durante 5 minutos, antes de eliminar el sobrenadante y resuspenderlas en medio de cultivo fresco precalentado. Las células se contaron y se diluyeron según fue necesario.

Reactivo Caspasa-Glo:

El reactivo de ensayo se preparó transfiriendo la solución tamponadora al vial de sustrato y mezclado. La solución puede almacenarse durante hasta 1 semana a 4 °C, con una pérdida de señal insignificante.

Procedimiento de ensayo:

Los compuestos se suministraron en placas listas para ensayo (Proxiplate) y se almacenaron a -20 °C. Los ensayos siempre incluyen 1 placa de referencia que contiene compuestos de referencia. Las placas se aplicaron con 40 nl de compuestos (0,5 % de DMSO final en células; dilución seriada; 30 µm concentrados máxima dilución 1/3, 10 dosis, duplicados). Los compuestos se utilizaron a temperatura ambiente y se añadieron 4 µl de medio precalentado a todos los pocillos, excepto las columnas 2 y 23. El control negativo se preparó añadiendo un 1 % de DMSO en el medio. El control positivo se preparó al añadir el compuesto de control positivo apropiado en una concentración final de 60 µm en el medio. La placa se preparó añadiendo 4 µl de control negativo a la columna 23, 4 µl de control positivo a la columna 2, y 4 µl de suspensión celular a todos los pocillos de la placa. La placa con células se incubó después a 37 °C durante 2 horas. El reactivo de señal de ensayo es la solución Caspasa-Glo descrita anteriormente y se añadieron 8 µl a todos los pocillos. A continuación, las placas se sellaron y se midieron después de 30 minutos.

La actividad de un compuesto experimental se calculó como el cambio porcentual en la inducción de apoptosis, de la siguiente manera:

LC

= Mediana de los valores del control bajo

= Referencia central en Screener

= DMSO

= 0 %

HC

= Mediana de los valores del control alto

= Referencia de escala en Screener

= 30 µm de control positivo

= 100 % de inducción de apoptosis

$$\% \text{ de efecto } (AC_{50}) = 100 - ((\text{muestra} - LC) / (HC - LC)) \times 100$$

$$\% \text{ de control} = (\text{muestra} / HC) \times 100$$

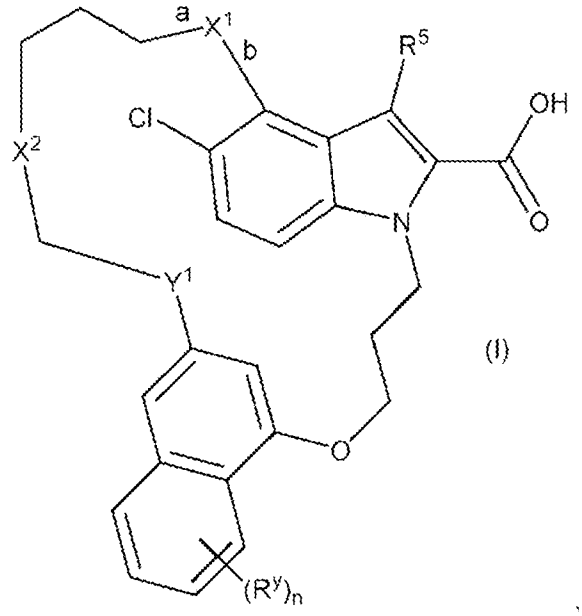
$$\% \text{ de control mín.} = ((\text{muestra} - LC) / (HC - LC)) \times 100$$

Tabla: AC_{50} medida para compuestos representativos de Fórmula (I). Los valores medios se refieren a todos los ciclos de todos los lotes de un compuesto determinado.

Compuesto	AC_{50} de MOLP8 Caspase-Glo (µm)
1	0,026
2	1,928
3	0,131
4	4,013
5	8,179
6	> 30
7	3,175
8	27,517

REIVINDICACIONES

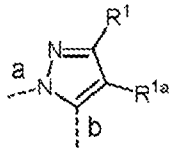
1. Un compuesto de Fórmula (I)



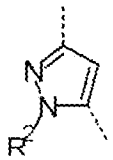
(I)

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

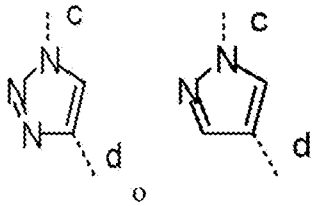
X^1 representa



en donde 'a' y 'b' indican cómo la variable X^1 está unida al resto de la molécula;
R^y representa halo;
n representa 0, 1 o 2;
X^2 representa



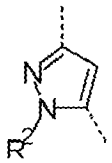
que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones;
o X^2 representa



en donde 'c' y 'd' indican cómo la variable X^2 está unida al resto de la molécula;
R^1 representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1, $-OR^3$ y $-NR^{4a}R^{4b}$;
R^2 representa hidrógeno; metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het^1, $-OR^3$ y $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^{1a} representa hidrógeno, metilo o etilo;
R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo -C_{2-4}-O-alquilo C_{1-4};
R^{4a} and R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4};
R^5 representa hidrógeno; metilo; o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6}, Het^1, -$NR^{4a}R^{4b}$, y -OR^3;
Het^1 representa un heterociclilo monocíclico fusionado completamente saturado, de 4 a 7 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N, en donde dicho átomo de S podría sustituirse para formar S(=O) o $S(=O)_2$; en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano y -O-alquilo C_{1-4};
Y^1 representa -$(CH_2)_m$- o -S-;
m representa 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde
X^2 representa



que se puede unir al resto de la molécula en ambas direcciones.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

n representa 0 o 1;
R^1 representa metilo;
R^2 representa metilo;
R^{1a} representa metilo;
R^5 representa metilo;
Y^1 representa -$(CH_2)_m$- o -S-;
m representa 1.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde
Y^1 representa -$(CH_2)_m$-.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde n es 0.

6. El compuesto según la reivindicación 4, en donde n es 1.

7. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en donde Y^1 representa -$(CH_2)_m$-, y m representa 1.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde
R^5 representa metilo.

9. El compuesto según la reivindicación 6, en donde R^y representa flúor.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 10, que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para utilizar como medicamento.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para utilizar en la prevención o el tratamiento del cáncer.

14. El compuesto o una composición farmacéutica para utilizar según la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona de próstata, pulmón, páncreas, mama, ovario, cuello uterino, melanoma, leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).