

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 995 459**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2020** **PCT/JP2020/048337**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2021** **WO21132422**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2020** **E 20906466 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024** **EP 4083038**

54 Título: **Compuesto de piridazinil-tiazolcarboxamida**

30 Prioridad:

25.12.2019 JP 2019233673

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2025

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (50.00%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-Chome
Chuo-ku Tokyo 103-8411, JP y
KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(50.00%)

72 Inventor/es:

WATANABE, HIDEYUKI;
SEKI, YOHEI;
OKUYAMA, KEIICHIRO;
KUROSAWA, KAZUO;
IKEDA, OSAMU;
TOMIYAMA, HIROSHI;
IWAI, YOSHINORI;
NAKAMURA, AKIHIKO y
MIYASAKA, KOZO

74 Agente/Representante:

QUIRÓS MARÍN, María

ES 2 995 459 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de piridazinil-tiazolcarboxamida

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de piridazinil-tiazolcarboxamida que es útil como composición farmacéutica, por ejemplo, como inhibidor de diacilglicerol cinasa ξ (DGK ξ), y se espera que sea útil como principio activo de, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1.

15 **Antecedentes de la técnica**

La inmunoterapia contra el cáncer ha llamado la atención como el cuarto método de tratamiento de cáncer principal después del tratamiento quirúrgico convencional, la radioterapia y la terapia con fármacos antineoplásicos (quimioterapia y fármacos molecularmente dirigidos). Es un anticuerpo anti-antígeno de linfocitos T citotóxicos (CTLA)-4 (ipilimumab) y un anticuerpo anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) que han allanado el camino para la inmunoterapia contra el cáncer. CTLA-4 y PD-1 se denominan moléculas de punto de control inmunitario, y funcionan como "moléculas inhibidoras de punto de control". En la actualidad, se ha demostrado que el anticuerpo anti-PD-1 es eficaz en la práctica clínica contra muchos cánceres, incluyendo melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas, y está expandiéndose la aplicación del anticuerpo anti-PD-1. En los últimos años, el desarrollo de anticuerpos que seleccionen como diana moléculas de punto de control distintas de CTLA-4 y PD-1 se ha vuelto activo en todo el mundo.

DGK es una enzima que convierte diacilglicerol (DAG) en ácido fosfatídico (PA) mediante fosforilación. En mamíferos, DGK tiene diez isoformas, que se clasifican ampliamente en cinco tipos según sus características estructurales. Estos cinco tipos de isoformas son tipo I (α , β , γ), tipo II (δ , η , κ), tipo III (ϵ), tipo IV (ξ , ι) y tipo V (θ). Todas las isoformas tienen un dominio catalítico, que es altamente homólogo entre ellas, en la porción C-terminal, y un dominio C1, que tiene homología con la proteína cinasa C (PKC), en la molécula. Se considera que el dominio C1 es un dominio al que se une éster de forbol/DAG (Int. J. Mol. Sci. 2013, 14: 6649-6673).

En células T, la fosfolipasa $C\gamma 1$ (PLC $\gamma 1$) activada mediante estimulación antigénica produce DAG y trifosfato de inositol (IP3) a partir de 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP2). El DAG producido activa una pluralidad de señales aguas abajo incluyendo las rutas de RAS, NF- κ B y AKT, lo que conduce a la activación de células T. Por otro lado, IP3 activa señales del factor nuclear de células T activadas (NFAT) a través de la descarga de Ca^{2+} a partir del retículo endoplásmico, y está implicado no sólo en la activación de células T, sino también en la inducción de anergia. La anergia de células T es un estado activado incompleto provocado por la represión de señales coestimuladoras (CD28) o la inhibición de señales coestimuladoras durante el reconocimiento de antígeno, y en este estado, no se produce respuesta ni siquiera mediante reestimulación.

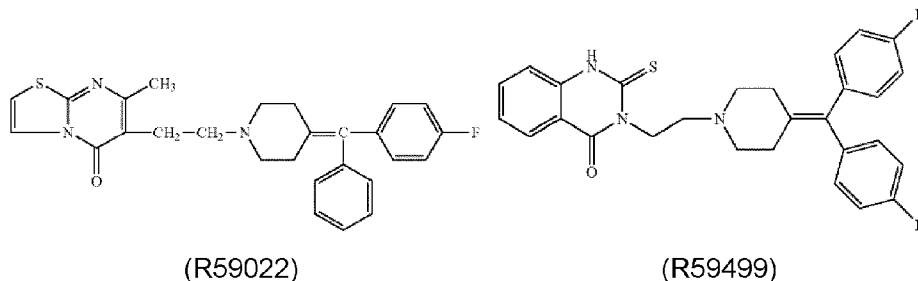
DGK α y DGK ξ son dos isoformas principales en células T, y cada una de estas isoformas ajusta la intensidad de la señal de DAG aguas abajo de la estimulación antigénica para impedir la activación excesiva de células T. Además, DGK α y DGK ξ fomentan la anergia de células T, y desempeñan un papel importante en la inmunotolerancia de células T (J Cell Sci. 2013, 126: 2176-2186, Crit Rev Immunol. 2013, 33: 97-118, Immunol Rev. 2008, 224: 249-264).

Además, se ha notificado que la activación de células T que carecen de DGK ξ produce resistencia a las señales inhibidoras procedentes de PD-1, y resistencia al factor de crecimiento transformante (TGF)- β y a factores inmunosupresores independientes de PD-1 tales como adenosina y PGE2 (Cancer Res. 2017, 77: 5676-5686, Front Cell Dev Biol. 2016, 4: 108). Se ha notificado que las células T que tienen moléculas de PD-1 sobreexpresadas están extremadamente agotadas, y que en este estado, el anticuerpo anti-PD-1 no tiene ningún efecto. Se considera que los factores inmunosupresores tales como TGF- β son uno de los mecanismos de resistencia de la terapia con anticuerpo anti-PD-1 (Cancer Treatment Reviews 2017, 52: 71-81). Se ha notificado que, en células NK, DGK ξ controla negativamente la activación de células NK mediante estimulación con receptores activados, y que en ratones con inactivación de DGK ξ , se suprime el crecimiento de un tumor deficiente en complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I (J Immunol. 2016, 197: 934-941).

Por tanto, se espera que un inhibidor de DGK ξ que va a producirse tenga un efecto antitumoral a través de la activación de células inmunitarias, particularmente la activación de células T. Además, se ha notificado que la tasa de respuesta de la terapia con anticuerpo anti-PD-1 varía dependiendo del tipo de cáncer, pero en general es de aproximadamente el 30 % (Front Immunol. 2016, 7: 550), y también se espera que el inhibidor de DGK ξ sea útil para pacientes con resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1.

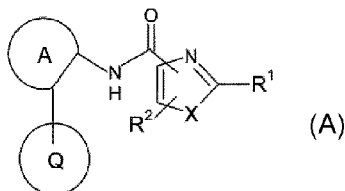
El documento de patente 1 divulga que R59022 y R59499 tienen un efecto inhibidor de DGK, mitigan la anergia de células T, y regulan por incremento la respuesta inmunitaria.

[Fórmula química 1]



El documento de patente 2 divulga que el compuesto de la siguiente fórmula tiene un efecto inhibidor del receptor TrkA, y es útil para el tratamiento o la prevención de polaquiuria y necesidad imperiosa de orinar asociada con la vejiga hiperactiva, etc.

[Fórmula química 2]

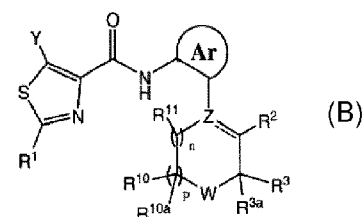


(Véase la publicación para los significados de los símbolos en la fórmula)

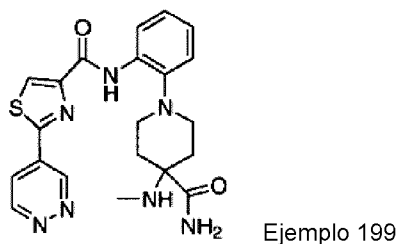
Sin embargo, en el documento de patente 2, no hay ninguna divulgación específica del uso en un tratamiento de cáncer ni del compuesto de la presente invención que comprende un grupo fenilo que tiene una secuencia de cuatro sustituyentes adyacentes como característica constituyente indispensable.

El documento de patente 3 divulga que el compuesto de la siguiente fórmula es útil para el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos, etc., como inhibidor de proteína cinasa contra una cinasa dependiente de ciclina (CDK), etc. El documento de patente 3 también divulga el compuesto del ejemplo 199 (a continuación en el presente documento, denominado compuesto C).

[Fórmula química 3-1]



[Fórmula química 3-2]



(Véase la publicación para los significados de los símbolos en la fórmula)

Sin embargo, en el documento de patente 3, no hay ninguna divulgación específica de DGK ni del compuesto de la presente invención que comprende un grupo fenilo que tiene una secuencia de cuatro sustituyentes adyacentes como característica constituyente indispensable.

5 Documentos de la técnica relacionada

Documentos de patente

Documento de patente 1: patente estadounidense n.º 7.381.401

Documento de patente 2: publicación internacional n.º WO 02007/123269

Documento de patente 3: publicación internacional n.º WO 02008/054702

15 Sumario de la invención

Problema técnico

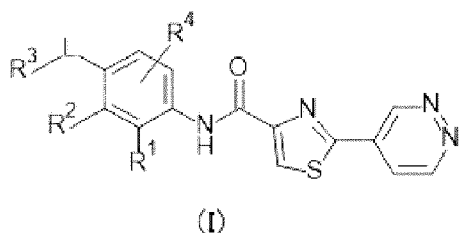
Se proporciona un compuesto que es útil como composición farmacéutica, por ejemplo, como inhibidor de DGK ξ , y se espera que sea útil como principio activo de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1.

25 Solución al problema

Los presentes inventores han llevado a cabo extensamente estudios sobre un compuesto útil como principio activo de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1. Como resultado, los presentes inventores han hallado que un compuesto de piridazinil-tiazolcarboxamida de fórmula (I) tiene un excelente efecto inhibidor de DGK ξ , lo que conduce a la completitud de la presente invención. El compuesto de piridazinil-tiazolcarboxamida de fórmula (I) comprende un grupo fenilo que tiene una secuencia de cuatro sustituyentes adyacentes, que generalmente se considera difícil de sintetizar, como característica constituyente indispensable.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables:

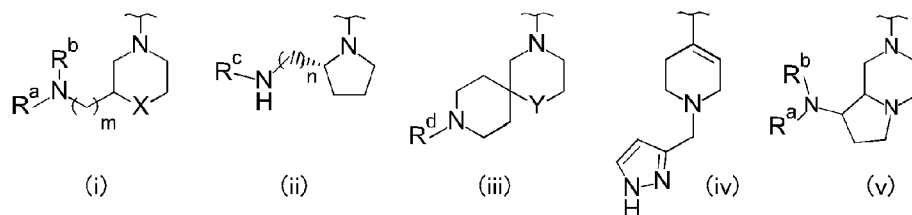
[Fórmula química 4]



en donde

R¹ es un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) (iv) o (v):

[Fórmula química 5]



5 R^2 es un alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un -O-(alquilo C_{1-6}), metanosulfonilo, un halo-alquilo C_{1-6} o un halógeno,

R^3 es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , un halo-alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un -O-(alquilo C_{1-6}), un -O-(halo-alquilo C_{1-6}), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, ii) un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno, iii) un piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , un halo-alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un -O-(alquilo C_{1-6}), un -O-(halo-alquilo C_{1-6}), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, iv) un pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno, o v) un pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6} ,

15 R^4 es H o F,

L es un enlace, CO, SO₂, O o NH,

20 X es CH₂, O o N-metilo,

Y es CH₂ u O,

R^a es H o metilo,

25 R^b es H, metilo, etilo o -(CH₂)₂O-CH₃,

R^c es H, metilo u oxetanilo,

30 R^d es H, metilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂O-CH₃ u oxetanilo,

m es 1 ó 2, y

n es 1 ó 2.

35 Cuando los símbolos en una fórmula química se usan en otras fórmulas químicas en la presente descripción, los mismos símbolos tienen los mismos significados a menos que se especifique lo contrario.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, particularmente a una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1. Obsérvese que la composición farmacéutica incluye un agente terapéutico para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, particularmente un agente terapéutico para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una sal del mismo que es un inhibidor de DGK ξ ; a un compuesto de fórmula (I) o a una sal del mismo que se usa como inhibidor de DGK ξ ; a un inhibidor de DGK ξ que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo; al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1; al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene

resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1; a un compuesto de fórmula (I) o a una sal del mismo que se usa para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1; y a un método para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo a un sujeto, particularmente a un método para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1. El "sujeto" es un humano u otro animal que necesita prevención o tratamiento del cáncer. En una realización, el "sujeto" es un humano que necesita prevención o tratamiento del cáncer.

Efectos ventajosos de la invención

Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene un efecto inhibidor de DGK ξ , y puede usarse como agente terapéutico para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente como agente terapéutico para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1.

Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, se describirá con detalle la presente invención.

En la presente descripción, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se especifique lo contrario. Se pretende que las siguientes definiciones aclaren los términos definidos más que limitar los términos. Si un término usado en el presente documento no se define específicamente, un término de este tipo se usa con un significado que es comúnmente aceptado por los expertos en la técnica.

En la presente descripción, el "alquilo C₁₋₆" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (a continuación en el presente documento, abreviado como C₁₋₆). Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. En una realización, el "alquilo C₁₋₆" es un alquilo C₁₋₃. En una realización, el "alquilo C₁₋₆" es metilo o etilo. En una realización, el "alquilo C₁₋₆" es metilo. En una realización, el "alquilo C₁₋₆" es etilo.

El "halo-alquilo C₁₋₆" es un alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el "halo-alquilo C₁₋₆" es un alquilo C₁₋₆ sustituido con de uno a cinco halógenos. En una realización, el "halo-alquilo C₁₋₆" es un halo-alquilo C₁₋₃ sustituido con de uno a cinco halógenos. En una realización, el "halo-alquilo C₁₋₆" es difluorometilo o trifluorometilo. En una realización, el "halo-alquilo C₁₋₆" es trifluorometilo.

El "cicloalquilo C₃₋₈" es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado de C₃₋₈, y puede estar reticulado, o puede formar un anillo de espiro. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,1,1]heptilo y espiro[2,5]octilo. En una realización, el "cicloalquilo C₃₋₈" es un "cicloalquilo C₃₋₅". En una realización, el "cicloalquilo C₃₋₅" es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización, el "cicloalquilo C₃₋₅" es ciclopropilo. En una realización, el "cicloalquilo C₃₋₅" es ciclobutilo. En una realización, el "cicloalquilo C₃₋₅" es ciclopentilo.

El "halógeno" es F, Cl, Br o I. En una realización, el "halógeno" es F o Cl. En una realización, el "halógeno" es Cl.

El término "opcionalmente sustituido" significa que no está sustituido, o que está "sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo sustituyentes tal como se definen a continuación)". El sustituyente puede producirse en cualquier posición siempre que normalmente esté presente hidrógeno en la posición. En una realización, el término "opcionalmente sustituido" significa que está "opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes". En otra realización, el término "opcionalmente sustituido" significa que está "opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes". Cuando hay una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Pueden combinarse una o más realizaciones con otra realización aunque no se describa una combinación específica. Es decir, pueden combinarse libremente todas las realizaciones.

La "activación de células inmunitarias" significa que se reactivan las células inmunitarias que tienen la capacidad de suprimir el crecimiento de células cancerosas o reducir o eliminar las células cancerosas (a continuación en el presente documento, denominada actividad antitumoral), particularmente células T, y/o que se aumenta el número de células inmunitarias, particularmente células T activadas. En una realización, el término "activación de células inmunitarias" significa activación de células inmunitarias basada en el efecto inhibidor de DGK ξ .

El "cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias" es un cáncer que tiene capacidad de respuesta

inmunitaria. En una realización, el “cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias” es un cáncer en el que se suprime el crecimiento de células cancerosas o se reducen o eliminan las células cancerosas mediante la activación de células inmunitarias. En una realización, el “cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias” es un cáncer en el que se suprime el crecimiento de células cancerosas mediante la activación de células inmunitarias. En una realización, el “cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias” es un cáncer en el que se reduce o elimina el crecimiento de células cancerosas mediante la activación de células inmunitarias. En una realización, el “cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias” es un cáncer en el que se suprime el crecimiento de células cancerosas o se reducen o eliminan las células cancerosas mediante la activación de células inmunitarias basada en el efecto inhibidor de DGK ξ . En una realización, el “cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias” es un cáncer en el que se suprime el crecimiento de células cancerosas mediante la activación de células inmunitarias basada en el efecto inhibidor de DGK ξ . En una realización, el “cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias” es un cáncer en el que se reduce o elimina el crecimiento de células cancerosas mediante la activación de células inmunitarias basada en el efecto inhibidor de DGK ξ .

Los ejemplos de cánceres a los que puede aplicarse la invención objeto incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de intestino con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento, cáncer urotelial, melanoma, cáncer de hepatocitos, cáncer de estómago y cáncer de vejiga.

El término “resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa “resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-1 y/o una terapia con anticuerpo anti-PD-L1”. En una realización, el término “resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa “resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-1 y una terapia con anticuerpo anti-PD-L1”. En una realización, el término “resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa “resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-1”. En una realización, el término “resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa “resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-L1”. En particular, el término “resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa que la inmunoterapia con un anticuerpo anti-PD-1 y/o un anticuerpo anti-PD-L1 se vuelve ineficaz poco después del inicio del tratamiento (resistencia primaria), o adquiere resistencia al tratamiento a la mitad del tratamiento (resistencia adquirida), de modo que las células cancerosas crecen de nuevo.

El “cáncer resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa un cáncer resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-1 y/o una terapia con anticuerpo anti-PD-L1. En una realización, el “cáncer resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa un cáncer resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-1 y una terapia con anticuerpo anti-PD-L1. En una realización, el “cáncer resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa un cáncer resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-1. En una realización, el “cáncer resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa un cáncer resistente a una terapia con anticuerpo anti-PD-L1. En particular, el “cáncer resistente a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” significa un cáncer en el que la inmunoterapia con un anticuerpo anti-PD-1 y/o un anticuerpo anti-PD-L1 se vuelve ineficaz poco después del inicio del tratamiento (resistencia primaria), o adquiere resistencia al tratamiento a la mitad del tratamiento (resistencia adquirida), de modo que las células cancerosas crecen de nuevo.

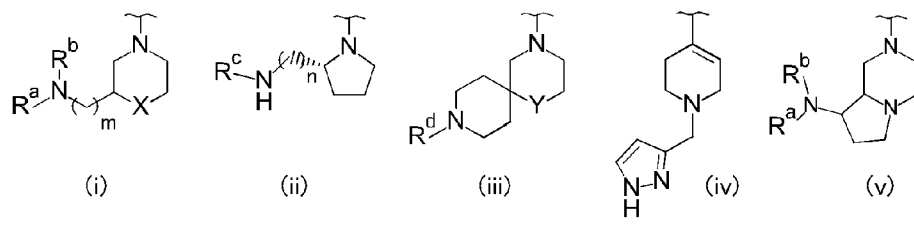
Los ejemplos de cánceres a los que puede aplicarse la invención objeto incluyen cánceres resistentes a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de intestino con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento, cáncer urotelial, melanoma, cáncer de hepatocitos, cáncer de estómago y cáncer de vejiga.

Los ejemplos de “anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1” incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, pidilizumab, avelumab y durvalumab.

A continuación se mostrará una realización del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de la presente invención:

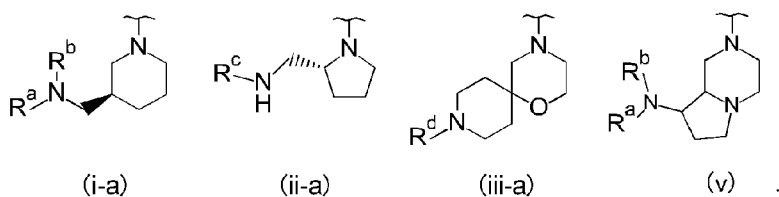
(1-1) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es un grupo de la siguiente fórmula (i), (ii), (iii) (iv) o (v):

[Fórmula química 6]



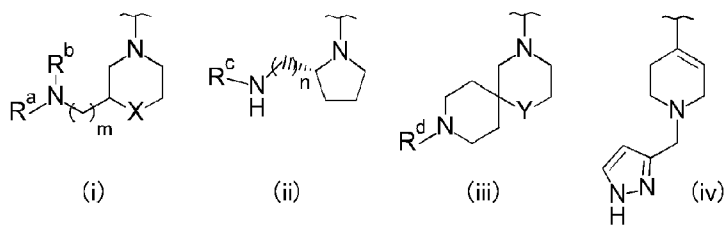
- 5 (1-2) Un compuesto o una sal del mismo en el que R¹ es un grupo de la siguiente fórmula (i-a), (ii-a), (iii-a) o (v):

[Fórmula química 7]



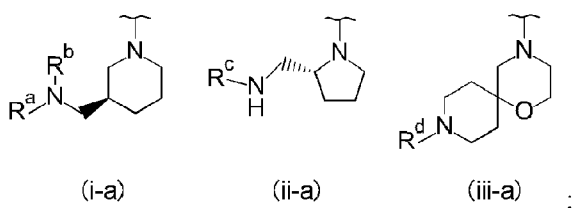
- 10 (1-3) Un compuesto o una sal del mismo en el que R¹ es un grupo de la siguiente fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):

[Fórmula química 8]



- 15 (1-4) Un compuesto o una sal del mismo en el que R¹ es un grupo de la siguiente fórmula (i-a), (ii-a) o (iii-a):

[Fórmula química 9]



- 25 (2) Un compuesto o una sal del mismo en el que R² es un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), metanosulfonilo, un halo-alquilo C₁₋₆ o un halógeno; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R² es un halo-alquilo C₁₋₆ o un halógeno; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R² es un halo-alquilo C₁₋₃, F, Cl o Br; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R² es CF₃, F o Cl; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R² es CF₃; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R² es F; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R² es Cl;
- 30 (3-1) Un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), un -O-(halo-alquilo C₁₋₆), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, ii) un cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, iii) un piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), un -O-(halo-alquilo C₁₋₆), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, iv) un pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, o v) un pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆;
- 35

(3-2) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , ciano, nitro y un halógeno, ii) un cicloalquilo C_{3-8} , iii) un piridilo, iv) un pirazolilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6} , o v) un pirrolidinilo;

(3-3) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , un halo-alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un -O-(alquilo C_{1-6}), un -O-(halo-alquilo C_{1-6}), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, o ii) un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno;

(3-4) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno, o un cicloalquilo C_{3-5} ;

(4) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es H o F; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es H; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es F;

(5) Un compuesto o una sal del mismo en el que L es un enlace, CO, SO_2 , O o NH; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que L es un enlace, O o NH; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que L es O o NH; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que L es O; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que L es NH;

(6) Un compuesto o una sal del mismo en el que X es CH_2 , O o N-metilo; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que X es CH_2 o N-metilo; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que X es CH_2 ; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que X es N-metilo;

(7) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es CH_2 u O; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es CH_2 ; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es O;

(8) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^a es H o metilo; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^a es H; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^a es metilo;

(9) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^b es H, metilo, etilo o $-(CH_2)_2O-CH_3$; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^b es H o metilo; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^b es H; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^b es metilo;

(10) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^c es H, metilo u oxetanilo; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^c es H o metilo; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^c es H; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^c es metilo;

(11) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^d es H, metilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O-CH_3$ u oxetanilo; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^d es $-(CH_2)_2OH$ o $-(CH_2)_2O-CH_3$; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^d es $-(CH_2)_2OH$; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^d es $-(CH_2)_2O-CH_3$;

(12) Un compuesto o una sal del mismo en el que m es 1 ó 2; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que m es 1; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que m es 2;

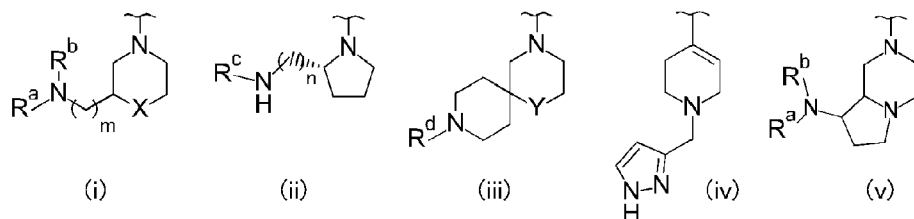
(13) Un compuesto o una sal del mismo en el que n es 1 ó 2; en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que n es 1; o en una realización, un compuesto o una sal del mismo en el que n es 2; o

(14) Un compuesto o una sal del mismo que es una combinación arbitraria de dos o más de las realizaciones (1-1) a (13), que no provoca ninguna contradicción.

Los ejemplos específicos de la combinación descrita en la realización (14) incluyen las siguientes realizaciones:

(15) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es un grupo de la siguiente fórmula (i), (ii), (iii) (iv) o (v):

[Fórmula química 10]

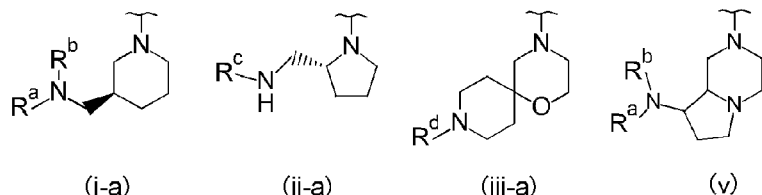


- 5 en donde R^2 es un alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un $-O$ -(alquilo C_{1-6}), metanosulfonilo, un halo-alquilo C_{1-6} o un halógeno; R^3 es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , un halo-alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un $-O$ -(alquilo C_{1-6}), un $-O$ -(halo-alquilo C_{1-6}), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, ii) un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno, iii) un piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , un halo-alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un $-O$ -(alquilo C_{1-6}), un $-O$ -(halo-alquilo C_{1-6}), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, iv) un pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno, o v) un pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6} ; R^4 es H o F; L es un enlace, CO, SO₂, O o NH; X es CH₂, O o N-metilo; Y es CH₂ u O; R^a es H o metilo; R^b es H, metilo, etilo o $-(CH_2)_2O-CH_3$; R^c es H, metilo u oxetanilo; R^d es H, metilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O-CH_3$ u oxetanilo; m es 1 ó 2; n es 1 ó 2;

(16) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (15) en el que R^2 es un halo-alquilo C_{1-6} o un halógeno; L es un enlace, O o NH; X es CH₂ o N-metilo; R^c es H o metilo; m es 1;

- 20 (17) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (16) en el que R^1 es un grupo de la siguiente fórmula (i-a), (ii-a), (iii-a) o (v):

[Fórmula química 11]

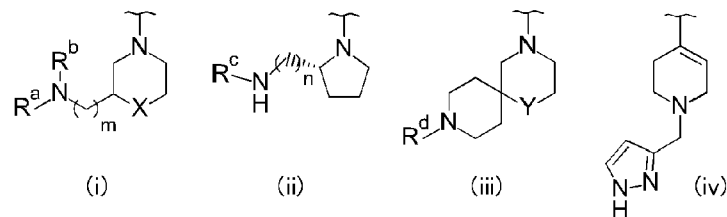


- (18) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (17) en el que R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno, o un cicloalquilo C_{3-5} ;
- (19) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (18) en el que R^2 es CF₃, R^4 es H, R^b es H o metilo y R^c es H.

Los ejemplos específicos de la combinación descrita en la realización (14) incluyen las siguientes realizaciones:

- 35 (20) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es un grupo de la siguiente fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):

[Fórmula química 12]

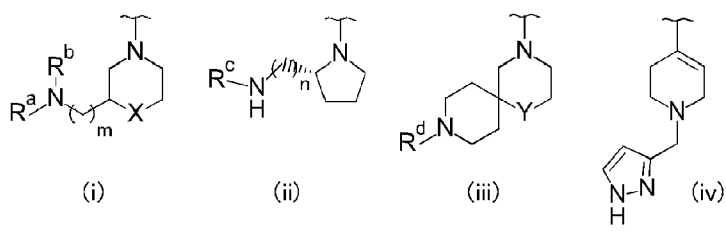


- 40 en donde R^2 es un halo-alquilo C_{1-6} o un halógeno; R^3 es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , un halo-alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un $-O$ -(alquilo C_{1-6}), un $-O$ -(halo-alquilo C_{1-6}), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, ii) un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y un halógeno, iii) un piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} , un halo-alquilo C_{1-6} , un cicloalquilo C_{3-5} , un $-O$ -(alquilo C_{1-6}), un $-O$ -(halo-alquilo C_{1-6}), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, iv) un pirazolilo

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, o v) un pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆; R⁴ es H o F; L es un enlace, O o NH; X es CH₂, O o N-metilo; Y es CH₂ u O; R^a es H o metilo; R^b es H, metilo, etilo o -(CH₂)₂O-CH₃; R^c es H, metilo u oxetanilo; R^d es H, metilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂O-CH₃ u oxetanilo; m es 1 ó 2; y n es 1 ó 2;

(21) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (20) en el que R¹ es un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):

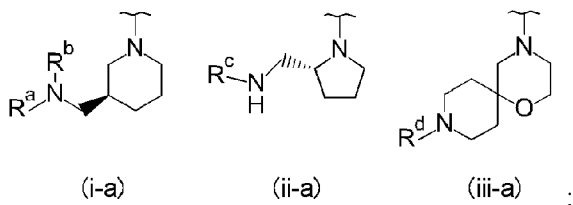
[Fórmula química 13]



R² es un halo-alquilo C₁₋₆ o un halógeno; R³ es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), un -O-(halo-alquilo C₁₋₆), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, ii) un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, iii) un piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), un -O-(halo-alquilo C₁₋₆), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, iv) un pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, o v) un pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆; R⁴ es H o F; L es O o NH; X es CH₂ o N-metilo; Y es CH₂ u O; R^a es H; R^b es H, metilo, etilo o -(CH₂)₂O-metilo; R^c es H o metilo; R^d es H, metilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂O-CH₃ u oxetanilo; m es 1; y n es 1 ó 2;

(22) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (21) en el que R¹ es un grupo de fórmula (i-a), (ii-a) o (iii-a):

[Fórmula química 14]



(23) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (22) en el que R³ es un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, o un cicloalquilo C₃₋₅;

(24) El compuesto o la sal del mismo descrito en la realización (23) en el que R² es CF₃, R⁴ es H, R^b es H o metilo y R^c es H.

Los ejemplos de compuestos específicos abarcados por la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(3-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[9-(2-metoxietil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(2-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-

carboxamida;

N-{2-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

5 N-{2-[(8R,8aS)-8-aminoheptahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida; y

N-{2-[(8R,8aS)-8-(dimetilamino)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.

10 Los ejemplos de compuestos específicos abarcados por la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

15 N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(3-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

20 N-{2-[9-(2-metoxietil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(2-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

25 N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida; y

N-{2-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.

30 Los ejemplos de compuestos específicos abarcados por la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

35 mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(3-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

40 mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(2-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida; y

45 mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.

El compuesto de fórmula (I) puede tener tautómeros e isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyente. En la presente descripción, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede describirse en una única forma isomérica, pero la presente invención abarca otros isómeros, formas aisladas de isómeros, o mezclas de los mismos.

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede tener un centro asimétrico o quiralidad axial, basándose en la cual pueden estar presentes enantiómeros (isómeros ópticos). El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo abarca todos los enantiómeros individuales aislados tales como configuraciones (R) y (S) y mezclas de los mismos (incluyendo mezclas racémicas o mezclas no racémicas). En una realización, el enantiómero es "estereoquímicamente puro". El término "estereoquímicamente puro" se refiere a una pureza con la que los expertos en la técnica pueden reconocer que el enantiómero es estereoquímicamente puro de manera sustancial. En otra realización, el enantiómero es un compuesto que tiene una pureza estereoquímica de, por ejemplo, el 90 % de ee (exceso enantiomérico) o más, el 95 % de ee o más, el 98 % de ee o más, o el 99 % de ee o más.

La sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), y puede formarse una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyente. Los ejemplos específicos de la misma incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico (ácido

(2E)-but-2-enodioico), ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico; y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, diversos aminoácidos tales como acetil-leucina, y derivados de aminoácidos.

Además, la presente invención abarca diversos hidratos, solvatos y sustancias de polimorfismo cristalino de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

Además, se describen profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares, mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen grupos tal como se describen en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical research and development" (Hirokawa Shoten Co., 1990), vol. 7, Molecular Design, 163-198.

La presente invención abarca todos los compuestos de fórmula (I) que están marcados con uno o más isótopos radiactivos o no radiactivos farmacéuticamente aceptables, o sales de los mismos. Los ejemplos de isótopos preferidos usados para marcadores isotópicos para el compuesto de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno (por ejemplo, ^2H y ^3H), carbono (por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C), nitrógeno (por ejemplo, ^{13}N y ^{15}N), oxígeno (por ejemplo, ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O), flúor (por ejemplo, ^{18}F), cloro (por ejemplo, ^{36}Cl), yodo (por ejemplo, ^{123}I y ^{125}I), fósforo (por ejemplo, ^{32}P) y azufre (por ejemplo, ^{35}S).

El compuesto marcado isotópicamente de la invención de la presente solicitud puede usarse para estudios sobre distribuciones histológicas de fármacos y/o sustratos. Por ejemplo, puede usarse isótopos radiactivos tales como tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C) para este propósito desde el punto de vista de la facilidad de marcaje y la comodidad de detección.

El reemplazo por un isótopo más pesado, por ejemplo, el reemplazo de hidrógeno por deuterio (^2H), puede ser terapéuticamente ventajoso porque se mejora la estabilidad metabólica (por ejemplo, aumenta la semivida *in vivo*, disminuye la dosis necesaria o se reduce la interacción farmacológica).

El reemplazo por isótopos emisores de positrones (por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N) puede aplicarse en pruebas de tomografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la tasa de ocupación del aceptor de sustrato.

El compuesto marcado isotópicamente de la presente invención puede prepararse generalmente mediante un método convencional conocido por los expertos en la técnica, o mediante el mismo método de producción que en los ejemplos o ejemplos de producción usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de reactivos no marcados.

En la difracción de rayos X de polvo descrita en la memoria descriptiva objeto, la distancia de red cristalina y todo el patrón son importantes para la identificación de cristales en vista de las características de los datos. Un ángulo de difracción y la intensidad pueden variar ligeramente dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, el tamaño de partícula y las condiciones de medición, y no deben interpretarse estrictamente. Tal como se usa en el presente documento, el ángulo de difracción (2 θ) en el patrón de difracción de rayos X de polvo se interpreta con un margen de error generalmente aceptable en la medición, por ejemplo, un margen de error de $\pm 0,2^\circ$. Además, por ejemplo, un pico que está cerca de un pico derivado de excipientes y en una línea base inclinada del pico puede desplazarse visualmente en $\pm 0,3^\circ$ en el caso de que la medición de rayos X de polvo se realice en el estado de una mezcla con excipientes.

(Método de preparación)

El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos haciendo uso de características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyente del compuesto. En este caso, dependiendo del tipo de grupo funcional, el reemplazo del grupo funcional por un grupo protector apropiado (grupo fácilmente convertible en el grupo funcional) durante la formación de un producto intermedio a partir de una materia prima puede ser eficaz como técnica de producción. Los ejemplos del grupo protector incluyen grupos protectores tal como se describen en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (vol. 4, 2006)", y según las condiciones de reacción, puede seleccionarse y usarse un grupo protector apropiado. En este método, se introduce un grupo protector de este tipo, y se lleva a cabo una reacción, seguido de la eliminación del grupo protector si es necesario para obtener un compuesto deseado.

El profármaco para el compuesto de fórmula (I) puede prepararse introduciendo un grupo específico durante la formación de un producto intermedio a partir de una materia prima como en el caso del grupo protector descrito anteriormente, o llevando a cabo adicionalmente una reacción usando el compuesto de fórmula (I) resultante. La reacción puede llevarse a cabo aplicando un método conocido por los expertos en la técnica, tal como esterificación, amidación o deshidratación habituales.

A continuación en el presente documento, se describirá un método típico para preparar el compuesto de fórmula (I). Cada método de producción puede llevarse a cabo haciendo referencia a las referencias citadas en la descripción. El método de producción según la presente invención no se limita al ejemplo mostrado a continuación.

En la presente descripción, pueden usarse las siguientes abreviaturas.

DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Hex = hexano, MeCN = acetonitrilo, MeOH = metanol, THF = tetrahidrofurano, DMI = 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, NMP = N-metil-2-pirrolidona, CH₂Cl₂ = diclorometano.

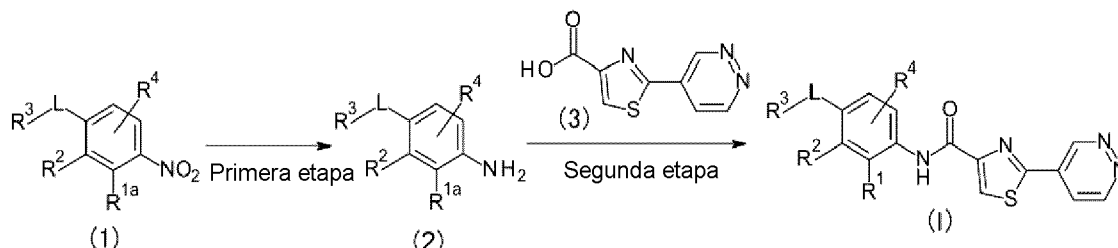
Boc = terc-butoxicarbonilo, Ph = fenilo, tBu = terc-butilo, Et = etilo, Me = metilo, Ac = acetilo, Ns = 2-nitrobencenosulfonilo.

CDI = 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol), DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, TEA = trietilamina, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DPPA = aziduro de difenilfosforilo, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol, KOtBu = terc-butoxido de potasio, NaOtBu = terc-butoxido de sodio, NMO = N-metilmorfolina, Pd/C = carbono que porta paladio, TFA = ácido trifluoroacético, TFAA = anhídrido trifluoroacético, WSC.HCl = clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida.

Pd(PPh₃)₄ = tetrakis(trifenilfosfina)paladio, PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ = aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano, Pd₂(dba)₃ = (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona/paladio (3:2).

salmuera = disolución acuosa saturada de NaCl, MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro, Na₂SO₄ = sulfato de sodio anhidro, NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio, NH₄Cl = cloruro de amonio, NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio.

[Fórmula química 15]



(en donde R^{1a} representa R¹ o un aducto de R¹ con grupo protector)

(Primera etapa)

Esta etapa es un método en el que se somete el compuesto (1) a una reacción de reducción para obtener el compuesto (2).

Esta reacción puede llevarse a cabo agitando el compuesto (1) y un metal a temperatura ambiente o a reflujo mediante calentamiento en condiciones ácidas en un disolvente mixto de metanol, etanol, 1,4-dioxano, o similares, y agua durante de 1 hora a 5 días. Como ácido, se usa NH₄Cl, AcOH, HCl, o similares. Como metal, se usa Fe, Zn, Sn, o similares.

Además, esta reacción puede llevarse a cabo agitando el compuesto (1) en presencia de un catalizador de metal bajo enfriamiento o calentamiento, preferiblemente a temperatura ambiente, en un disolvente inactivo para la reacción, tal como MeOH, EtOH o EtOAc, y un disolvente mixto de los mismos, en una atmósfera de hidrógeno durante de 1 hora a 5 días. Como catalizador de metal, se usan catalizadores de paladio tales como Pd/C, negro de paladio y carbono que porta hidróxido de paladio, catalizadores de platino tales como carbono que porta platino y óxido de platino, catalizadores de níquel tales como níquel reducido y níquel Raney, y similares.

(Segunda etapa)

Esta etapa es un método en el que se someten el compuesto (2) y el compuesto (3) a una reacción de amidación, y luego se convierten apropiadamente los sustituyentes para obtener el compuesto de fórmula (I).

En la reacción de amidación, se usan el compuesto (2) y el compuesto (3) de tal manera que las cantidades de los

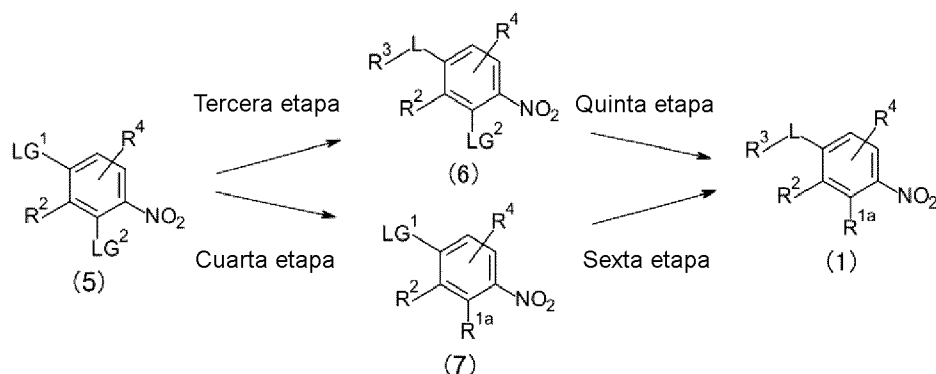
compuestos son iguales entre sí, o la cantidad de uno de los compuestos está en exceso, y se agita una mezcla de los compuestos en presencia de un agente de condensación bajo enfriamiento o calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 60 °C, en un disolvente inactivo para la reacción, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días. El disolvente usado en este caso no está particularmente limitado, y los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano y cloroformo, éteres tales como dietil éter, THF, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, agua, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no se limitan a, WSC.HCl, DCC, CDI, DPPA, POCl₃ y HATU. El uso de un aditivo (por ejemplo, HOBT) puede ser favorable para la reacción. Puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA o NMO o una base inorgánica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃ o KOH para hacer que la reacción avance sin problemas.

Además, puede usarse una reacción de amidación en la que se convierte el compuesto (3) en un derivado reactivo, y luego se hace reaccionar con el compuesto (2). Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (3) incluyen haluros de ácido obtenidos mediante la reacción del compuesto con un agente de halogenación tal como POCl₃ o SOCl₂, anhídridos de ácido mixtos obtenidos mediante la reacción del compuesto con cloroformiato de isobutilo o similar, y ésteres activos obtenidos mediante la condensación del compuesto con HOBT o similar. Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento o a reflujo mediante calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 120 °C, en un disolvente inactivo para la reacción, tal como un hidrocarburo halogenado, un hidrocarburo aromático o un éter.

Después de la reacción de amidación, se introduce y/o elimina un grupo protector si es necesario, y se convierten apropiadamente los sustituyentes para obtener el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, si R^{1a} del compuesto (3) es un aducto de R¹ con grupo protector, el grupo protector puede eliminarse en condiciones de reacción apropiadas para obtener el compuesto de fórmula (I).

(Síntesis de materia prima)

[Fórmula química 16]



(en donde LG¹ y LG² representan, cada uno, un grupo saliente. LG¹ y LG² son diferentes entre sí, pudiendo ser halógenos, etc.)

Este método de producción es un método para preparar la materia prima compuesto (1).

(Tercera etapa)

Esta etapa es un método en el que se prepara el compuesto (6) a partir del compuesto (5) a través de una reacción de ipso-sustitución.

En esta reacción, se agita el compuesto bajo enfriamiento o a reflujo mediante calentamiento, preferiblemente a de 0 °C a 120 °C, en un disolvente inactivo para la reacción o en condiciones sin disolvente, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días. El disolvente usado en este caso no está particularmente limitado, y los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos halogenados tales como CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano y cloroformo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, THF, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, DMF, DMSO, NMP, EtOAc, MeCN, y mezclas de los mismos. Puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, NMO o DABCO o una base inorgánica tal como NaH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaOtBu para hacer que la reacción avance sin problemas.

(Cuarta etapa)

Esta etapa es un método en el que se prepara el compuesto (7) a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki usando el compuesto (5) y un compuesto de organoboro, o un método en el que se prepara el compuesto (7) a

través de una reacción de Buchwald-Hartwig usando el compuesto (5) y un compuesto de amina.

En esta reacción, se agita el compuesto a temperatura ambiente o a reflujo mediante calentamiento en presencia de una base y un catalizador de paladio en un disolvente inactivo para la reacción, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días. El disolvente usado en este caso no está particularmente limitado, y los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos halogenados tales como CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano y cloroformo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, THF, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y butanol, DMF, DMSO, MeCN, DMI, agua, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como NaH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 y CsF. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un ligando tal como dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (SPhos) para hacer que la reacción avance sin problemas. Puede ser ventajoso calentar la mezcla de reacción mediante irradiación microondas para hacer que la reacción avance sin problemas. Como referencias para esta reacción, por ejemplo, es posible hacer referencia a las siguientes.

J. Am. Chem. Soc. 127, 4685-4696, 2005

Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 34, 1384-1350, 1995

Además, esta etapa es un método en el que se prepara el compuesto (7) a partir del compuesto (5) a través de una reacción de ipso-sustitución. Las condiciones de reacción son las mismas que en la tercera etapa.

(Quinta y sexta etapas)

Esta etapa es un método en el que se prepara el compuesto (1) a partir del compuesto (6) o (7) a través de una reacción de ipso-sustitución.

Las condiciones de reacción son las mismas que en la tercera etapa.

En un método alternativo para preparar el compuesto (1), puede usarse el compuesto (5a), en el que R^2 del compuesto (5) está sustituido con un grupo saliente tal como halógenos, como materia prima (el grupo saliente tal como halógenos se denomina LG^3 , que difiere de LG^1 y LG^2). Se prepara el compuesto (7a), en el que R^2 del compuesto (7) está sustituido con LG^3 , a partir del compuesto (5a), como en la cuarta etapa. Luego, se prepara el compuesto (1a), en el que R^2 del compuesto (1) está sustituido con LG^3 , como en la sexta etapa, y se prepara el compuesto (1) como en la cuarta etapa.

El compuesto de fórmula (I) se aísla como compuesto libre, o sal, hidrato, solvato o sustancia polimórfica cristalina del mismo, y se purifica. La sal del compuesto de fórmula (I) puede prepararse sometiendo el compuesto a una reacción de formación de sal convencional.

El aislamiento y la purificación se realizan aplicando operaciones químicas normales tales como extracción, cristalización fraccionada y diversas clases de cromatografía.

Pueden prepararse diversos isómeros mediante la selección de un compuesto de materia prima apropiado, o separarse haciendo uso de una diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, pueden obtenerse isómeros ópticos mediante un método general para resolver ópticamente racematos (por ejemplo, cristalización fraccionada para derivar una sal de diastereómero con una base o un ácido ópticamente activo, o cromatografía usando una columna quiral), o prepararse a partir de un compuesto de materia prima ópticamente activo apropiado.

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) puede confirmarse a través de la siguiente prueba, o una prueba de mejora conocida. En la presente descripción, la dosis de un compuesto de prueba se muestra en cuanto a peso en una forma libre. Cuando se usa un reactivo, kit, o similar, disponible comercialmente, la prueba puede realizarse según las instrucciones del producto disponible comercialmente.

Ejemplo de prueba 1: Evaluación del efecto inhibitor de DGK ξ

Se examinó el efecto inhibitor de un compuesto de prueba sobre DGK ξ recombinante humana (Carna Biosciences, Inc., 12-410-20N) mediante el siguiente método en el que se realiza la detección con ensayo de cinasas ADP-Glo™ (Promega Corporation).

A una placa de 384 pocillos (Greiner Bio-One Co., Ltd.), se le añadieron 3 μl de una enzima DGK ξ disuelta en un tampón de ensayo (Tris-HCl 40 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, ditiotreitól (DTT) 1 mM y albúmina sérica bovina (BSA) 0,1 mg/ml) (90 ng/ml), y se añadieron 3 μl del compuesto de prueba diluido con el mismo tampón de ensayo de modo que se obtuvo una concentración final prevista. Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante

15 minutos, luego se añadieron 3 μ l de un sustrato (1-oleoil-2-acetil-sn-glicerol 150 μ M (Sigma-Aldrich Co. LLC.), fosfatidilserina 480 μ M (Avanti Polar Lipids, Inc.) y ATP ultrapuro 150 μ M (unido a ADP-Glo)), y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos para la reacción. Después de eso, se añadieron 3 μ l de un reactivo ADP-Glo, y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos para detener la reacción enzimática. Además, se añadieron 6 μ l de un reactivo de detección de cinasas, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se midió la luminiscencia usando el dispositivo ARVO X3 (PerkinElmer, Inc.). Se calculó la concentración inhibidora semimáxima (CI_{50}) mediante análisis de regresión no lineal con el modelo de Emáx sigmoideo, donde el valor de señal en el tratamiento con disolvente se ajustó al 0 % de inhibición y el valor de señal sin la adición de la enzima DGK ξ se ajustó al 100 % de inhibición. La tabla 1 muestra los resultados para algunos compuestos de prueba de fórmula (I). En la tabla, Ej. representa el número de cada ejemplo descrito a continuación. Además, en la tabla, compuesto C (comp. C) representa el compuesto de prueba del ejemplo 199 descrito en la publicación internacional WO 2008/054702.

[Tabla 1]

Ej.	CI_{50} (nM)	Ej.	CI_{50} (nM)	Ej.	CI_{50} (nM)	Ej.	CI_{50} (nM)
1	3	23	10	45	24	67	12
2	53	24	11	46	40	68	5
3	20	25	42	47	147	69	13
4	50	26	46	48	8	70	7
5	48	27	90	49	10	71	44
6	3	28	42	50	23	72	18
7	110	29	426	51	16	73	0,7
8	9	30	39	52	23	74	41
9	8	31	23	53	27	75	6
10	8	32	31	54	17	76	6
11	19	33	5	55	99	77	2
12	17	34	12	56	29	78	5
13	13	35	2	57	240	79	47
14	13	36	13	58	144	80	0,7
15	7	37	26	59	2	81	152
16	41	38	3	60	3	82	3
17	13	39	7	61	3	83	5
18	19	40	50	62	10	84	6
19	15	41	11	63	429	85	15
20	44	42	23	64	30	86	3
21	6	43	36	65	12	87	20
22	5	44	19	66	32	comp. C	>2000

Ejemplo de prueba 2: Evaluación de la producción de IL-2 en la línea celular de leucemia de células T humanas Jurkat E6.1

Se evaluó el efecto del compuesto de prueba sobre la producción de IL-2 mediante estimulación del receptor de células T (TCR) (anticuerpo anti-CD3/anti-CD28) en células Jurkat E6.1 (ECACC, 88042803).

Se añadió anticuerpo anti-CD3 5 μ g/ml (eBioscience, Inc., clon OKT3) diluido con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una placa de 96 pocillos (Iwaki & Co., Ltd.) a 50 μ l/pocillo, y se dejó reposar a 4 °C durante 12 horas o más para proporcionar una placa recubierta de anticuerpo anti-CD3 de antemano. Cuando se usó la placa para los experimentos, se lavó la placa con 200 μ l de PBS una vez, luego se añadió a 10 μ l/pocillo un anticuerpo anti-CD28 (eBioscience, Inc., clon 28.2) diluido hasta una concentración de 10 μ g/ml con un medio de cultivo (RPMI1640 (Sigma-Aldrich Co. LLC.) que contenía suero bovino fetal al 10 % (Hyclone Laboratories, Inc.)), y se usó la placa para el ensayo como placa de cultivo para la estimulación de TCR.

Posteriormente, se mezcló el compuesto de prueba con células Jurkat E6.1 de tal manera que se obtuvo una concentración final prevista, y se sembró en placa la mezcla a 90 µl/pocillo de modo que el número de células por pocillo fuera de 1×10^5 (es decir, finalmente se realizó el cultivo a 1×10^5 células/100 µl/pocillo). Para las condiciones de cultivo celular, se realizó el cultivo a 37 °C en presencia del 5 % de CO₂ usando medio RPMI1640 que contenía suero bovino fetal al 10 %.

Después de 24 horas, se recogió el sobrenadante de cultivo, y se determina cuantitativamente IL-2 usando el kit de investigación de inmunoensayo de IL-2 humana AlphaLISA (PerkinElmer, Inc.). Se realizó la medición de IL-2 en condiciones de ajuste convencionales de Alpha Screen (se midió la intensidad de fluorescencia a 570 nm con una longitud de onda de excitación de 680 nm) usando los dispositivos EnVision 2104-0010 y EnVision 2104-0020 (PerkinElmer, Inc.). El valor cuantitativo de IL-2 del control de tratamiento con disolvente se ajustó a 1, y se calculó la concentración de compuesto de prueba a la que el valor cuantitativo de IL-2 de la muestra de tratamiento con compuesto de prueba aumentó hasta 10 veces el valor cuantitativo de IL-2 del control (CE_{10 veces}) mediante estimación inversa con la ayuda de análisis de regresión no lineal con el modelo de Emáx sigmoideo. La tabla 2 muestra los resultados para algunos compuestos de prueba de fórmula (I). En la tabla, Ej. representa el número de cada ejemplo descrito a continuación.

[Tabla 2]

Ej.	CE _{10 veces} (nM)
9	18
10	173
11	32
33	9
34	30
59	36
78	27
80	5

Ejemplo de prueba 3: Evaluación del efecto antitumoral en modelo de ratón singénico que porta la línea celular de adenocarcinoma de colon de ratón MC38

Se inoculó por vía subcutánea un líquido de suspensión celular preparado suspendiendo células MC38 (suministradas por el Instituto Nacional del Cáncer) en PBS a $4,0 \times 10^6$ células/ml en ratones hembra de 6 semanas de edad (C57BL/6J de Charles River Laboratories Japan, Inc.) en un volumen de 50 µl. 4 días después de la inoculación, se agruparon los ratones de tal manera que no hubo ninguna diferencia sustancial en el volumen tumoral entre grupos, y se inició la administración del compuesto de prueba. Se realizó la prueba con un grupo de disolvente y un grupo de administración de compuesto de prueba que tenían, cada uno, 10 ratones. Se administró por vía oral metilcelulosa al 0,5 % (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) al grupo de disolvente, y se administró por vía oral metilcelulosa al 0,5 % mezclada con el compuesto de prueba al grupo de administración de compuesto de prueba. Se realizó la administración dos veces al día desde el día 1 hasta el día 10 y una vez al día el día 11, y se midieron el diámetro del tumor y el peso corporal dos veces a la semana. Se usó la siguiente expresión para el cálculo del volumen tumoral.

$$[\text{volumen tumoral (mm}^3\text{)}] = [\text{diámetro mayor del tumor (mm)}] \times [\text{diámetro menor del tumor (mm)}]^2 \times 0,5$$

Se calculó la inhibición de crecimiento tumoral relativa (%) del compuesto de prueba, donde el volumen tumoral del grupo de administración de compuesto de prueba inmediatamente antes del inicio de la administración se ajustó al 100 % de inhibición, y el volumen tumoral del grupo de disolvente el último día de administración se ajustó al 0 % de inhibición. La tabla 3 muestra los resultados para algunos compuestos de prueba de fórmula (I). En la tabla, Ej. representa el número de cada ejemplo descrito a continuación.

[Tabla 3]

Ej.	Dosis (mg/kg)	Efecto antitumoral
9	5	64 % de inhibición
10	4,7	60 % de inhibición
11	5	63 % de inhibición

33	5	36 % de inhibición
34	5	55 % de inhibición

Ejemplo de prueba 4: Evaluación del efecto antitumoral en modelo de ratón singénico que porta la línea celular de melanoma de ratón B16-F1

Se inoculó por vía subcutánea un líquido de suspensión celular preparado suspendiendo células B16-F1 (ATCC, CRL-6323) en PBS a $2,0 \times 10^6$ células/ml o $1,0 \times 10^7$ células/ml en ratones hembra de 5 semanas de edad (C57BL/6J de Charles River Laboratories Japan, Inc.) en un volumen de 50 μ l. 5 días después de la inoculación, se agruparon los ratones de tal manera que no hubo ninguna diferencia sustancial en el volumen tumoral entre grupos, y se inició la administración del compuesto de prueba. Se realizó la prueba con un grupo de disolvente y un grupo de administración de compuesto de prueba que tenían, cada uno, 10 ratones. Se administró por vía oral metilcelulosa al 0,5 % al grupo de disolvente, y se administró por vía oral metilcelulosa al 0,5 % mezclada con el compuesto de prueba al grupo de administración de compuesto de prueba. Se realizó la administración según el régimen descrito en la tabla 4, y se midieron el diámetro del tumor y el peso corporal dos veces a la semana. Se usó la siguiente expresión para el cálculo del volumen tumoral.

$$[\text{volumen tumoral (mm}^3\text{)}] = [\text{diámetro mayor del tumor (mm)}] \times [\text{diámetro menor del tumor (mm)}]^2 \times 0,5$$

Se calculó la inhibición de crecimiento tumoral relativa (%) del compuesto de prueba, donde el volumen tumoral del grupo de administración de compuesto de prueba inmediatamente antes del inicio de la administración se ajustó al 100 % de inhibición, y el volumen tumoral del grupo de disolvente el día después de la última administración se ajustó al 0 % de inhibición. La tabla 4 muestra los resultados para algunos compuestos de prueba de fórmula (I). En la tabla, Ej. representa el número de cada ejemplo descrito a continuación.

[Tabla 4]

Ej.	Dosis (mg/kg)	Frecuencia de administración	Duración de la administración (días)	Número de células para la inoculación (número de células)	Efecto antitumoral
9	0,5	2 / día	10	5×10^5	36 % de inhibición
10	0,1	1 / día	8	1×10^5	42 % de inhibición
34	1,5	2 / día	10	5×10^5	48 % de inhibición
59	0,1	1 / día	8	1×10^5	46 % de inhibición
78	0,3	1 / día	10	1×10^5	30 % de inhibición
80	0,03	1 / día	10	1×10^5	30 % de inhibición

Los resultados de la prueba anterior mostraron que algunos compuestos de fórmula (I) tenían efecto inhibidor de DGK ξ (ejemplo de prueba 1). También se confirmó que algunos compuestos de fórmula (I) tenían la capacidad de producir IL-2 en la línea celular de leucemia de células T humanas (ejemplo de prueba 2). Además, se confirmó que algunos compuestos de fórmula (I) tenían un efecto antitumoral en el modelo de ratón (ejemplos de prueba 3 y 4). En particular, se confirmó que algunos compuestos de fórmula (I) mostraban un efecto antitumoral en los ratones que portaban células B16-F1, que se usaron en el ejemplo de prueba 4, aunque se sabe generalmente que anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1 no muestra ninguna eficacia farmacológica en células B16-F1. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para el tratamiento, etc., de un cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o un cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, particularmente un cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias, que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1, etc.

Una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos como principios activos puede prepararse mediante un método habitualmente usado con un excipiente habitualmente usado en la técnica, es decir, un excipiente para uso farmacéutico, un portador para uso farmacéutico, o similares.

La administración puede ser o bien administración oral con comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, o similares, o bien administración parenteral con preparaciones inyectables para inyección intraarticular, inyección intravenosa, inyección intramuscular, o similares, supositorios, colirios, pomadas oculares, disoluciones transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, disoluciones transmucosas, parches transmucosos, inhalatorios, o similares.

Como composición sólida para administración oral, se usa un comprimido, un polvo, un gránulo, o similares. En una

composición sólida de este tipo, se mezclan uno o más principios activos con al menos un excipiente inactivo. La composición puede contener convencionalmente aditivos inactivos, por ejemplo, un lubricante, un disgregante, un estabilizador y un agente solubilizante. El comprimido, el polvo, el gránulo o la pastilla puede recubrirse con una cera, un recubrimiento de azúcar o una película de sustancia entérica o soluble en el estómago.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes o elixires farmacéuticamente aceptables, y contienen diluyentes inactivos habitualmente usados, por ejemplo, agua purificada o etanol. Una composición líquida de este tipo puede contener adyuvantes tales como un solubilizador, un agente humectante y una suspensión, un agente edulcorante, un aromatizante, una fragancia y un conservante, además del diluyente inactivo.

La preparación inyectable para administración parenteral contiene una disolución acuosa o no acuosa estéril, una suspensión o una emulsión. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección de soluciones salinas fisiológicas. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Una composición de este tipo puede contener además un agente de tonicidad, un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador o un agente solubilizante. La composición se esteriliza mediante, por ejemplo, filtración que implica el paso a través de un filtro de retención de bacterias, adición de un bactericida, o irradiación. Además, puede prepararse una composición sólida estéril, y disolverse o suspenderse en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

La preparación externa abarca pomadas, emplastos, cremas, preparaciones gelatinosas, cataplasmas, pulverizaciones, lociones, colirios y pomadas oculares. La preparación externa contiene una base de pomada, base de loción, disolución acuosa o no acuosa, suspensión, emulsión, o similar, habitualmente usada.

La preparación transmucosa, tal como un inhalatorio o una preparación nasal, es sólida, líquida o semisólida, y puede prepararse según un método convencional conocido. Por ejemplo, pueden añadirse a la preparación transmucosa, según sea apropiado, un excipiente conocido, y un agente de ajuste del pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un espesante, y similares. Para la administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o insuflación. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido tal como un dispositivo de administración/inhalación dosificador, o un pulverizador, el compuesto puede administrarse solo, como polvo de una mezcla prescrita, o como líquido de disolución o suspensión obtenido combinando el compuesto con un portador farmacéuticamente aceptable. El inhalador de polvo seco o similar puede ser uno para administración de dosis única o administración de dosis múltiples, y permite el uso de polvo seco o una cápsula que contiene polvo seco, o puede estar en forma de una pulverización de aerosol a presión usando un agente de expulsión apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como un clorofluoroalcano o dióxido de carbono.

Normalmente, en el caso de administración oral, la dosis diaria apropiada por peso corporal es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, en una dosis única o en de 2 a 4 dosis divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria apropiada por peso corporal es de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg en una dosis única o en dos o más dosis divididas. En el caso de administración transmucosa, la dosis diaria por peso corporal es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg en una dosis única o en dos o más dosis divididas. La dosis se determina apropiadamente teniendo en cuenta un síntoma, la edad, el sexo, y similares.

Dependiendo de la vía de administración, la forma de dosificación, el sitio de administración, y los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica según la presente invención contiene uno o más compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos como principios activos en una cantidad del 0,01 al 100 % en peso, o en una realización del 0,01 al 50 % en peso.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes terapéuticos o agentes profilácticos para enfermedades contra las que el compuesto de fórmula (I) puede ser eficaz. El uso combinado puede ser administración simultánea, administración independiente y secuencial, o administración en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para administración simultánea pueden estar en forma de una preparación de combinación, o pueden ser preparaciones formuladas por separado.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirá con más detalle el método para preparar el compuesto de fórmula (I) a modo de ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos. Se mostrarán métodos para preparar compuestos de materia prima en los ejemplos de producción. El método para preparar el compuesto de fórmula (I) no se limita a los métodos específicos de los ejemplos mostrados a continuación, y el compuesto de fórmula (I) también puede prepararse mediante una combinación de estos métodos de producción, o métodos obvios para los expertos en la técnica.

En la presente descripción, puede usarse software de nomenclatura tal como ACD/Name (marca registrada) (Advanced Chemistry Development, Inc.) para nombrar un compuesto.

Por comodidad, mol/l como unidad de concentración se representa por M. Por ejemplo, la disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una disolución acuosa de hidróxido de sodio a 1 mol/l.

- 5 En la presente descripción, se midieron los resultados de la difracción de rayos X de polvo usando el dispositivo Empyrean en las siguientes condiciones:

tubo: Cu; corriente de tubo: 40 mA; tensión de tubo: 45 kV; anchura de paso: 0,013°; longitud de onda: 1,5418 Å; intervalo de medición del ángulo de difracción (2θ): 2,5-40°.

10

Ejemplo de preparación 1

- 15 A una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (15 g), fenol (4,91 g) y NMP (150 ml) se le añadió K_2CO_3 (14,4 g), y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadieron EtOAc y agua, y se separó la fase acuosa. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron con $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar 2-bromo-1-nitro-4-fenoxi-3-(trifluorometil)benceno (18,4 g).

- 20 Ejemplo de preparación 13

- 25 A una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (4,3 g), 1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (4,5 g), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (590 mg) y K_2CO_3 (4 g) se le añadieron 1,4-dioxano (45 ml) y agua (9 ml), y se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadieron agua y EtOAc, y se filtró la mezcla resultante a través de Celite, y luego se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar 4-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (4,65 g).

- 30 Ejemplo de preparación 16

- 35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (2 g), $\{[(3R)\text{-piperidin-3-il}]metil\}carbamatato$ de terc-butilo (1,63 g), K_2CO_3 (2,87 g) y 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (487 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua, se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar $\{[(3S)\text{-1-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}]metil\}carbamatato$ de terc-butilo (1,70 g) como un sólido.

- 40 Ejemplo de preparación 17

- 45 A una mezcla de 4-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (4,6 g), fenol (1,3 g) y NMP (23 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 570 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla resultante bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de argón durante 1 hora. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió agua, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar 4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,18 g).

- 50 Ejemplo de preparación 21

- 55 Bajo enfriamiento con hielo, a una mezcla de ciclopropanol (0,10 ml), NaOtBu (205 mg) y DMF (6 ml) se le añadió $\{[(3S)\text{-1-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}]metil\}carbamatato$ de terc-butilo (300 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extinguió la reacción con agua, se extrajo la mezcla con EtOAc, y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar $\{[(3S)\text{-1-[3-(ciclopropiloxi)-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}]metil\}carbamatato$ de terc-butilo (250 mg) como un sólido.

- Ejemplo de preparación 30

- 60 A una mezcla de (3S)-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,106 g) y etanol (60 ml) se le añadió disolución de HCl 4 M/1,4-dioxano (30 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 11 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se cristalizó el residuo a partir de etanol y dietil éter. Se tomó la sustancia sólida cristalizada mediante filtración, y se lavó con dietil éter. Se secó la sustancia sólida tomada mediante filtración a presión reducida para dar monoclorhidrato de 2-[(3R)-piperidin-3-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5,695 g) como un sólido.

65

Ejemplo de preparación 31

A una mezcla de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]acético (2,9 g) y NH₄Cl (960 mg) se le añadieron CH₂Cl₂ (24 ml), agua (12 ml), WSC.HCl (2,5 g), TEA (5,8 ml) y HOBt (1,8 g), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción hasta un pH de 2 a 3, y luego se extrajo la mezcla usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada). Se lavó la fase orgánica separada con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y se concentró a presión reducida para dar (3S)-3-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g).

Ejemplo de preparación 32

A una mezcla de (3S)-3-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (335 mg) y THF (7 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (130 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron agua (130 µl), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (130 µl) y agua (390 µl), y luego se diluyó la mezcla resultante con metanol al 10 %/CH₂Cl₂, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de separar un material insoluble mediante filtración a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron CH₂Cl₂ (4 ml) y DIPEA (360 µl) al residuo a temperatura ambiente, luego se añadió TFAA (240 µl) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo la mezcla resultante usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar (3S)-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamida)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (139 mg).

Ejemplo de preparación 33

A una mezcla de (3S)-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamida)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (137 mg) y dietil éter (1 ml) se le añadió disolución de HCl 4 M/1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar monoclóhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-[2-[(3S)-piperidin-3-il]etil]acetamida (117 mg).

Ejemplo de preparación 34

A una mezcla de 2-bromo-1-nitro-4-fenoxi-3-(trifluorometil)benceno (4,15 g) y 1,4-dioxano (60 ml) se le añadieron DIPEA (3 ml) y [(3R)-piperidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (3 g), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 100 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó el extracto sobre MgSO₄, y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar [(3S)-1-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (4,87 g).

Ejemplo de preparación 60

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de (3S)-1-[3-(2-fluorofenoxi)-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (3,5 g), yodometano (860 µl) y DMF (35 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 410 mg) en cuatro partes bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se extinguió la reacción con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar [(3R)-1-[3-(2-fluorofenoxi)-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il]metil](metil]carbamato de terc-butilo (3,44 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 68

A una mezcla de (2R)-2-(hidroximetil)-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió un reactivo de Dess-Martin (120 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió adicionalmente el reactivo de Dess-Martin (120 mg), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron una disolución acuosa de sulfito de sodio al 10 % y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada). Se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar (2R)-2-formil-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg).

Ejemplo de preparación 69

A una disolución de (2R)-2-formil-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

(84 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadieron disolución de metilamina 2 M/THF (170 μl), ácido acético (20 μl) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (75 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla resultante usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida para dar (2S)-2-[(metilamino)metil]-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (93 mg).

Ejemplo de preparación 70

A una mezcla de (2S)-2-[(metilamino)metil]-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (93 mg) y CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadieron DIPEA (50 μl) y TFAA (35 μl) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron DIPEA (50 μl) y TFAA (35 μl) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl al líquido de reacción, se extrajo la mezcla resultante usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar (2R)-2-[[metil(trifluoroacetil)amino]metil]-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg).

Ejemplo de preparación 71

A una mezcla de (2R)-2-formil-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g) y CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadieron O-bencilhidroxilamina (320 μl), ácido acético (180 μl) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (670 mg), y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (200 mg) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (200 mg) a la misma, y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió metanol (3 ml), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió DIPEA (720 μl), luego se añadió TFAA (450 μl) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo la mezcla resultante usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar (2R)-2-[[[benciloxi]amino]metil]-4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (426 mg).

Ejemplo de preparación 72

A una mezcla de {(2R)-1-[3-(2-fluorofenoxi)-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}metanol (510 mg) y CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadieron piridina (310 μl) y anhídrido acético (360 μg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo la mezcla resultante usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar acetato de {(2R)-1-[3-(2-fluorofenoxi)-6-nitro-2-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}metilo (170 mg).

Ejemplo de preparación 73

A una mezcla de 2-[[{(3R)-1-(2,4-difluoro-6-nitro-3-fenoxifenil)piperidin-3-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,376 g) y MeOH (5 ml) se le añadió hidrazina monohidratada (110 μl), y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se vertió en una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5 %, y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con cloroformo, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida para dar 1-[(3S)-1-(2,4-difluoro-6-nitro-3-fenoxifenil)piperidin-3-il]metanamina (0,266 g).

Ejemplo de preparación 75

A una mezcla de 1-[(3S)-1-(2,4-difluoro-6-nitro-3-fenoxifenil)piperidin-3-il]metanamina (0,266 g), CH_2Cl_2 (5 ml) y TEA (153 μl) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (202 μl), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 63 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo la mezcla resultante con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar [[(3S)-1-(2,4-difluoro-6-nitro-3-fenoxifenil)piperidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (0,294 g).

Ejemplo de preparación 77

A una mezcla de {(3S)-1-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}metil]carbamato de terc-butilo (4,85 g), 1,4-dioxano (150 ml) y agua (30 ml) se le añadieron polvo de zinc (6,4 g) y NH_4Cl (5,24 g) bajo enfriamiento con

hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se separaron las sustancias insolubles mediante filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado resultante a presión reducida, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 al residuo, y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se secó el extracto sobre MgSO_4 , y luego se concentró a presión reducida para dar $\{[(3S)-1-[6\text{-amino-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}]\text{metil}\}$ carbamato de terc-butilo (4,56 g).

Ejemplo de preparación 122

A una mezcla de (2R)-2- $\{[(\text{benciloxi})\text{amino}]\text{metil}\}$ -4-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (424 mg), EtOAc (2 ml) y etanol (2 ml) se le añadió carbono que porta hidróxido de paladio al 10 % hidratado (100 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, que luego se reemplazó por una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del reemplazo por una atmósfera de nitrógeno, luego se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, y se filtró a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar (2S)-2-(aminometil)-4-[6-amino-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (347 mg).

Ejemplo de preparación 123

A una mezcla de (2S)-2-(aminometil)-4-[6-amino-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (345 mg) y metanol (2 ml) se le añadió trifluoroacetato de etilo (110 μl), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar (2S)-4-[6-amino-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]-2- $\{[(2,2,2\text{-trifluoroacetamida})\text{metil}]\}$ piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg).

Ejemplo de preparación 124

A una mezcla de $\{[(3S)-1-[6\text{-amino-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil}]\text{piperidin-3-il}]\text{metil}\}$ carbamato de terc-butilo (4,56 g) y DMF (50 ml) se le añadieron ácido 2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (2,23 g), DIPEA (3 ml) y HATU (4,5 g), y se agitó la mezcla resultante durante la noche a 50 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y se tomó la sustancia sólida precipitada mediante filtración. Se disolvió la sustancia sólida resultante en cloroformo, se añadió agua, y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se secó el extracto sobre MgSO_4 , y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar $\{[(3S)-1-[3\text{-fenoxi-6-[2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida]-2-(trifluorometil)fenil}]\text{piperidin-3-il}]\text{metil}\}$ carbamato de terc-butilo (5,85 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 172

A una mezcla de acetato de $\{[(2R)-1-[3-(2\text{-fluorofenoxi})-6-[(2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]amino)-2-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il]\text{metil}\}$ (194 mg) y metanol (1 ml) se le añadieron agua (0,1 ml) y K_2CO_3 (135 mg), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, y luego se filtró a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar N-[4-(2-fluorofenoxi)-2- $\{[(2R)-2-(\text{hidroximetil})\text{pirrolidin-1-il}]-3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\}$ -2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg).

Ejemplo de preparación 173

A una mezcla de N-[4-(2-fluorofenoxi)-2- $\{[(2R)-2-(\text{hidroximetil})\text{pirrolidin-1-il}]-3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\}$ -2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (198 mg) y CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió reactivo de Dess-Martin (220 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron disolución acuosa de sulfito de sodio al 10 % y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar N-[4-(2-fluorofenoxi)-2- $\{[(2R)-2\text{-formilpirrolidin-1-il}]-3-(\text{trifluorometil})\text{fenil}]\}$ -2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (112 mg).

Ejemplo de preparación 174

A una mezcla de $\{[(3S)-1-[3\text{-hidroxi-6-[(2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]amino)-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}]\text{metil}\}$ carbamato de terc-butilo (0,075 g), CH_2Cl_2 (4,5 ml) y piridina (50 μl) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (52 μl) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo la mezcla resultante con CH_2Cl_2 . Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico al 10 %, agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo y piridina (2,6 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (64 μl) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico al 10 %, agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para dar trifluorometanosulfonato de 3- $\{[(3S)-3-[(\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino}]\text{metil}]\}$ piperidin-1-il]-4- $\{[(2-(\text{piridazin-4-il})-1,3\text{-tiazol-4-}$

carbonil]amino}-2-(trifluorometil)fenilo (0,103 g).

Ejemplo de preparación 175

- 5 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de K_2CO_3 (0,030 g), ácido fenilborónico (0,027 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,017 g) se le añadió una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-4-[[2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]amino]-2-(trifluorometil)fenilo (0,103 g) y THF (2,5 ml), luego se añadió agua (0,5 ml), y se agitó la mezcla de reacción a de 110 a 130 °C durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se vertió en agua, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar ((3S)-1-[4-[[2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]amino]-2-(trifluorometil)]-1,1'-bifenil]-3-il]piperidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo (0,067 g).

Ejemplo de preparación 176

- 15 A una mezcla de 4-[3-fenoxi-6-[[2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]amino]-2-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,4 g) y metanol (24 ml) se le añadió disolución de HCl 4 M/1,4-dioxano (10 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ al residuo, y se extrajo la mezcla resultante con un disolvente mixto (cloroformo/metanol). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar N-[4-fenoxi-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1,57 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 182

- 25 A una mezcla de N-[2-[(3R)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (63 mg) y CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadieron DIPEA (30 μ l) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (30 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo la mezcla resultante usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar N-[2-[(3S)-3-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]metil]piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (94 mg).

Ejemplo de preparación 185

- 35 A una mezcla de N-[2-[(3S)-3-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]metil]piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (90 mg) y MeCN (1 ml) se le añadieron yoduro de metilo (25 μ l) y carbonato de cesio (45 mg) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió EtOAc, se filtró la mezcla resultante a través de Celite, y luego se concentró el filtrado a presión reducida para dar N-[2-[(3S)-3-[[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]metil]piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (83 mg).

Ejemplo de preparación 190

- 45 A una mezcla de N-[2-[(3R)-3-[[metil(trifluoroacetil)amino]metil]piperazin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (40 mg) y CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadieron disolución acuosa de formaldehído al 35 % (10 μ l), ácido acético (5 μ l) y $NaBH(OAc)_3$ (20 mg), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, gel de aminosílice) para dar N-[2-[(3R)-4-metil-3-[[metil(trifluoroacetil)amino]metil]piperazin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (36 mg).

Ejemplo de preparación 192

- 55 A una mezcla de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 0,208 mg) y THF (5 ml) se le añadió tiofenol (0,38 g) a -78 °C, y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió 2-bromo-4-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (1,00 g), y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo la mezcla resultante tres veces con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar 2-bromo-1-nitro-4-(fenilsulfanil)-3-(trifluorometil)benceno (0,50 g).

Ejemplo de preparación 193

- 65 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 1,3-difluoro-2-(metanosulfonil)benceno (1,60 g) y ácido sulfúrico concentrado (12 ml) se le añadió nitrato de potasio (0,84 g) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de

reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada, y se tomó el sólido precipitado mediante filtración. Se disolvió el sólido obtenido en EtOAc, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentró el residuo a presión reducida para dar 1,3-difluoro-2-(metanosulfonil)-4-nitrobenceno (1,80 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 194

A una mezcla de benzoato de 4-amino-3-fluoro-2-(trifluorometilo) (1,30 g) y THF (15 ml) se le añadió gota a gota disolución de peróxido de hidrógeno al 30 % (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos y a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua helada, y se extrajo la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se concentró el residuo a presión reducida para dar benzoato de 3-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometilo) (1,20 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 195

A una mezcla de ácido 3-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benzoico (1,20 g) y CH_2Cl_2 (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,03 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se añadió una cantidad catalítica de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y luego se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en benceno (15 ml), y se añadió cloruro de aluminio (1,26 g) durante al menos 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , y luego se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar [3-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)fenil](fenil)metanona (0,80 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 196

A una mezcla de (8S)-8-hidroxihexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1,4-diona (3,250 g), DMF (48 ml) e imidazol (3,972 g) se le añadió terc-butilclorodifenilsilano (10,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 23 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH) para dar (8S,8aS)-8-[[terc-butildi(fenil)silil]oxi]hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1,4-diona (1,786 g) como sustancia menos polar y (8S,8aR)-8-[[terc-butildi(fenil)silil]oxi]hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1,4-diona (1,164 g) como sustancia más polar.

Ejemplo de preparación 197

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (0,594 g) y THF (40 ml) se le añadió disolución en THF (10 ml) de (8S,8aR)-8-[[terc-butildi(fenil)silil]oxi]hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1,4-diona (1,164 g), y se agitó la mezcla de reacción a reflujo mediante calentamiento durante 17 horas. Se enfrió la suspensión de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de agua (0,7 ml) y THF (7,7 ml) e hidróxido de sodio acuoso 4 N (0,7 ml). A la mezcla resultante se le añadió Na_2SO_4 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar (8S,8aS)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-ol (0,972 g).

Ejemplo de preparación 216

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de (8S,8aS)-2-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]octahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-ol (0,375 g), THF (6 ml), ácido benzoico (0,119 g) y trifenilfosfina (0,349 g) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (262 μl) bajo enfriamiento con hielo. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar (8R,8aS)-2-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]octahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-ilo de ácido benzoico (0,518 g).

Ejemplo de preparación 220

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de {(3S)-1-(2-bromo-6-nitro-3-fenoxifenil)piperidin-3-il]metil}carbamato de terc-butilo (550 mg), ácido ciclopropilborónico (112 mg), triciclohexilfosfina (30 mg), tolueno (9 ml) y agua (1 ml) se le añadió acetato de paladio (24 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 4 horas bajo irradiación microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar {(3S)-1-(2-ciclopropil-6-nitro-3-fenoxifenil)piperidin-3-il]metil}carbamato de terc-butilo (280 mg).

Ejemplo de preparación 221

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de (8S,8aS)-2-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]octahidropirrol[1,2-

a]pirazin-8-ol (0,233 g), THF (4 ml), ftalimida (0,090 g) y trifenilfosfina (0,173 g) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,13 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se añadieron trifenilfosfina (0,173 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,13 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y luego se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar 2-((8R,8aS)-2-[6-nitro-3-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil]octahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-il)-1H-isóndol-1,3(2H)-diona (0,214 g).

Ejemplo de preparación 271

A una mezcla de {[(3S)-1-{6-[(2-bromo-1,3-tiazol-4-carbonil)amino]-3-(fenilsulfanil)-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo (300 mg) y CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (contenido de agua: 40 %, 385 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extinguió la reacción con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar {[(3S)-1-{3-(bencenosulfonil)-6-[(2-bromo-1,3-tiazol-4-carbonil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo (200 mg).

Ejemplo de preparación 272

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de {[(3S)-1-{3-(bencenosulfonil)-6-[(2-bromo-1,3-tiazol-4-carbonil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo (200 mg), 4-(tributilestannil)piridazina (115 mg) y tolueno (10 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (33 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar {[(3S)-1-{3-(bencenosulfonil)-6-[(2-piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]amino]-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo (100 mg).

Se prepararon los compuestos mostrados en las tablas 5-1 a 5-35 a continuación de la misma manera que en los métodos de producción de los ejemplos de producción descritos anteriormente. Las tablas 5-1 a 5-35 a continuación muestran las estructuras de los compuestos de los ejemplos de producción, y las tablas 6-1 a 6-12 muestran los métodos para preparar los compuestos de los ejemplos de producción y los datos fisicoquímicos. Estos compuestos pueden prepararse fácilmente usando los métodos de producción de los ejemplos de producción anteriores, métodos obvios para los expertos en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

Ejemplo 1

A una mezcla de N-[2-(1-oxa-4,9-diaespiro[5.5]undecan-4-il)-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (93 mg) y CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadieron disolución acuosa de formamida al 35 % (50 µl), ácido acético (40 µl) y NaBH(OAc)₃ (100 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar una sustancia oleaginosa. Se solidificó la sustancia oleaginosa con MeCN, se tomó mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para dar N-[2-(9-metil-1-oxa-4,9-diaespiro[5.5]undecan-4-il)-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (72 mg) como un sólido.

Ejemplo 6

A una mezcla de N-{2-[(3R)-4-metil-3-{[metil(trifluoroacetil)amino]metil}piperazin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (35 mg) y metanol (0,5 ml) se le añadieron K₂CO₃ (15 mg) y agua (0,1 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, y se filtró a través de Celite, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol/amoníaco acuoso). Se solidificó el producto en bruto resultante con dietil éter, y se tomó la sustancia sólida resultante mediante filtración, y se secó a 50 °C a presión reducida para dar N-[2-[(3S)-4-metil-3-{[metilamino]metil}piperazin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (17 mg) como un sólido.

Ejemplo 9

A una mezcla de {[(3S)-1-3-fenoxi-6-[2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida]-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo (5,83 g) y CH₂Cl₂ (60 ml) se le añadió TFA (7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂, y luego se neutralizó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ bajo enfriamiento con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con cloroformo, y luego se secó el extracto

sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol/amoniaco acuoso). Se lavó la sustancia sólida resultante con dietil éter para dar N-[2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (3,52 g) como un sólido.

Ejemplo 49

A una mezcla de N-[2-[(3R)-3-[[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonyl)amino]metil]piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (202 mg) y DMF (1 ml) se le añadieron ácido tioglicólico (60 μl) e hidróxido de litio monohidratado (60 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadieron CH_2Cl_2 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla resultante, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc /cloroformo) para dar una sustancia oleaginosa. Se solidificó la sustancia oleaginosa con MeCN, se tomó mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para dar N-[2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (29 mg) como un sólido.

Ejemplo 54

A una mezcla de N-[2-[(3R)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (83 mg) y CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadieron disolución acuosa de formaldehído al 35 % (50 μl), ácido acético (35 μl) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol), se disolvió la sustancia resultante en EtOAc , luego se añadió una disolución de HCl 4 M/ EtOAc (120 μl), y se tomó la sustancia sólida precipitada mediante filtración, y se secó a 50 °C a presión reducida para dar diclorhidrato de N-[2-[(3R)-3-[[dimetilamino)metil]piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (71 mg) como un sólido.

Ejemplo 59

A una mezcla de N-[2-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (100 mg) y MeCN (1 ml) se le añadieron DIPEA (35 μl) y 1-bromo-2-metoxietano (20 μl), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación microondas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), y se diluyó con EtOAc , se añadió disolución de HCl 4 M/1,4-dioxano (130 μl) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se tomó el sólido precipitado mediante filtración, y se secó a presión reducida para dar diclorhidrato de N-[2-[9-(2-metoxietil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (67 mg) como un sólido.

Ejemplo 62

A una mezcla de N-[2-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (150 mg) y CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadieron 3-oxetanona (60 mg), ácido acético (45 μl) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (160 mg) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar una sustancia oleaginosa. Se solidificó la sustancia oleaginosa con EtOAc , Hex y diisopropil éter, se tomó mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para dar N-[2-[9-(oxetan-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (99 mg) como un sólido.

Ejemplo 63

A una mezcla de N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(2R)-2-formilpirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (60 mg) y CH_2Cl_2 (0,5 ml) se le añadieron 3-oxetanamina (25 mg), ácido acético (20 μl) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (70 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo usando el separador de fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró el extracto a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar una sustancia oleaginosa. Se añadió dietil éter a la sustancia oleaginosa resultante, y se concentró la mezcla resultante a presión reducida para dar N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(2R)-2-[(oxetan-3-il)amino]metil]pirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-

carboxamida (20 mg) como un sólido.

Ejemplo 64

5 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-nitro-4-fenoxi-3-(trifluorometil)benceno (10,9 mg), metil[(piperidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (20,7 mg), DIPEA (20 µl) y NMP (250 µl) durante la noche a 120 °C. Se enfrió la mezcla de reacción, luego se añadieron isocianato de PS (150 mg) y cloroformo (1 ml) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Después de eso, se separaron las sustancias insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron etanol (0,8 ml), agua (0,2 ml), NH₄Cl (0,8 mg) y hierro reducido (10 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 80 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y cloroformo a la misma, se llevó a cabo un procedimiento de separación de líquidos, y se concentró la fase orgánica resultante a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron ácido 2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (6,2 mg), DIPEA (10 µl) y DMF (185 µl), luego se añadió una disolución de HATU (13,3 mg) en DMF (200 µl), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se realizó separación y purificación con HPLC (columna: SunFire (marca registrada) (MeOH/HCOOH al 0,1 %-H₂O), se añadió TFA (500 µl) al residuo resultante, y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y cloroformo, se llevó a cabo un procedimiento de separación de líquidos, y se concentró la fase orgánica resultante a presión reducida para dar N-[2-{3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il}-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (3,8 mg).

Ejemplo 78

25 A una mezcla de N-{2-[(8R,8aS)-8-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,097 g) y MeOH (1,4 ml) se le añadió hidrazina monohidratada (19,8 µl), y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se vertió en una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5 %, y se extrajo la mezcla resultante con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, y se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH) para dar N-{2-[(8R,8aS)-8-aminohehexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,047 g).

Ejemplo 83

35 A sal de monoclóhidrato de N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-{(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg) se le añadieron EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y se agitó la mezcla de reacción durante un rato. Se separó la fase acuosa, se extrajo la fase acuosa con disolventes que combinaban EtOAc y MeOH, y se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 2-propanol (4 ml) y se agitó durante un rato a 80 °C. A la mezcla se le añadieron ácido fumárico (40 mg) y agua (200 µl) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se tomó el precipitado mediante filtración, y se secó a presión reducida para dar mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-{(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (141 mg) como un cristal.

Ejemplo 84

45 A N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (100 mg) se le añadió etanol (2 ml) y se agitó a 75 °C para obtener una disolución. A la disolución se le añadieron ácido fumárico (23 mg) y agua (400 µl) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se tomó el precipitado mediante filtración, y se secó a presión reducida para dar mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (73 mg) como un cristal.

55 Se prepararon los compuestos mostrados en las tablas 7-1 a 7-11 a continuación de la misma manera que en los métodos de preparación de los ejemplos descritos anteriormente. Las tablas 7-1 a 7-11 a continuación muestran las estructuras de los compuestos de cada ejemplo, y las tablas 8-1 a 8-5 muestran los métodos para preparar los compuestos de cada ejemplo y los datos fisicoquímicos. Estos compuestos pueden prepararse fácilmente usando los métodos de preparación de los ejemplos anteriores, métodos obvios para los expertos en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

60 La tabla 9 a continuación muestra la estructura y los datos fisicoquímicos del compuesto del ejemplo de referencia. El compuesto puede prepararse fácilmente usando los métodos de preparación de los ejemplos o ejemplos de preparación anteriores, métodos obvios para los expertos en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

65 En las tablas a continuación, pueden usarse las siguientes abreviaturas.

PEj.: número de ejemplo de preparación

Ej.: número de ejemplo

PSín.: método para preparar el compuesto del ejemplo de preparación (el número del campo PSín. indica que el compuesto en cuestión se preparó usando el mismo método que para un compuesto del ejemplo de preparación cuyo número es idéntico al del campo PSín., y usando materias primas correspondientes; por ejemplo, el compuesto de un campo PSín. cuyo número es 1 se preparó usando el mismo método que para el compuesto del ejemplo de preparación 1)

Sín.: método para preparar el compuesto del ejemplo (el número del campo Sín. indica que el compuesto en cuestión se preparó usando el mismo método que para un compuesto del ejemplo cuyo número es idéntico al del campo Sín., y usando materias primas correspondientes; por ejemplo, el compuesto de un campo Sín. cuyo número es 1 se preparó usando el mismo método que para el compuesto del ejemplo 1)

Estr.: fórmula estructural química

DAT: datos fisicoquímicos

ESI+: valor de m/z en el análisis de masas (método de ionización ESI, $[M+H]^+$ o $[M+Na]^+$ a menos que se especifique lo contrario)

ESI-: valor de m/z en el análisis de masas (método ionización ESI, $[M-H]^-$ a menos que se especifique lo contrario)

RMN DMSO-d₆ (400 MHz) o RMN DMSO-d₆ (500 MHz): valor de δ de una señal (ppm) en ¹H-RMN en DMSO-d₆

RMN CDCl₃ (400 MHz) o RMN CDCl₃ (500 MHz): valor de δ de una señal (ppm) en ¹H-RMN en CDCl₃

s: línea individual (espectro)

d: línea doble (espectro)

t: línea triple (espectro)

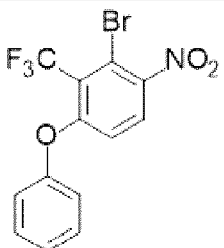
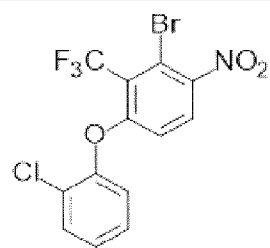
m: línea múltiple (espectro)

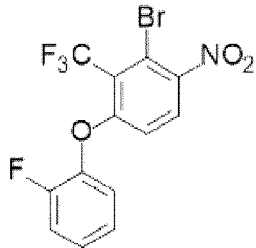
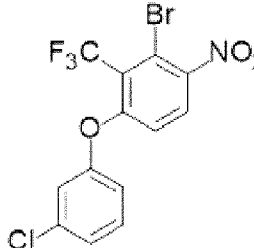
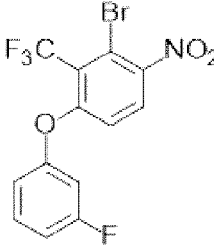
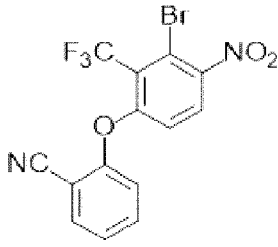
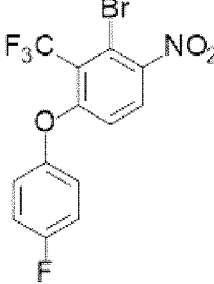
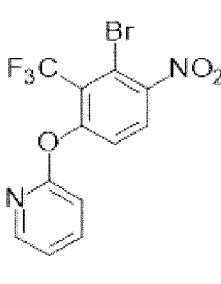
a: línea ancha (espectro)

dd: línea doblemente doble (espectro)

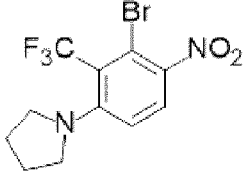
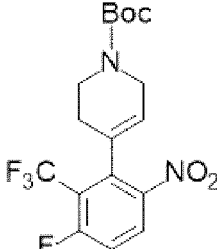
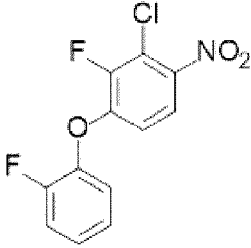
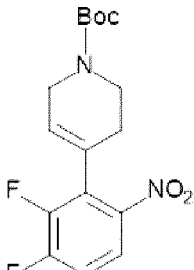
A menos que se especifique lo contrario, el compuesto es un isómero óptico que tiene una conformación estérica absoluta descrita en una fórmula estructural química. En la fórmula estructural, HCl indica que el compuesto en cuestión es un monoclóridato, 2HCl indica que el compuesto en cuestión es un diclorhidrato, y 3HCl indica que el compuesto en cuestión es un triclorhidrato.

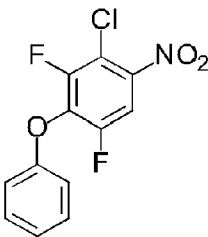
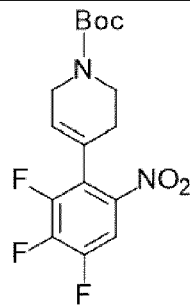
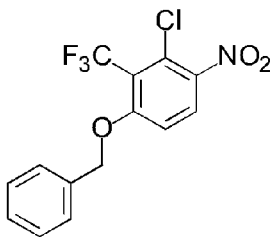
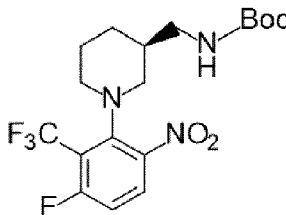
[Tabla 5-1]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
1		5	

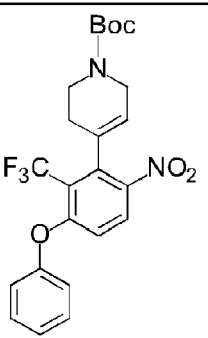
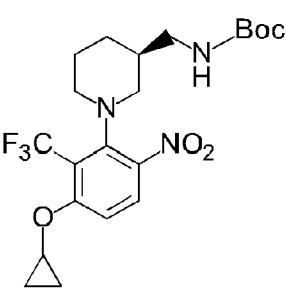
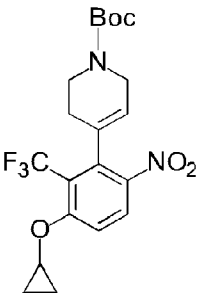
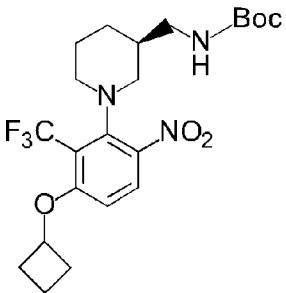
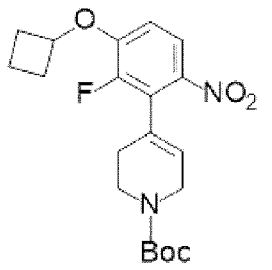
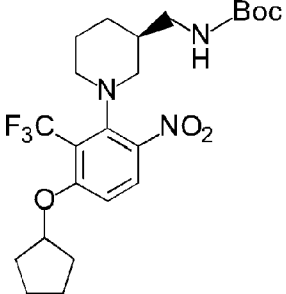
2		6	
3		7	
4		8	

[Tabla 5-2]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
9		13	
10		14	

11		15	
12		16	

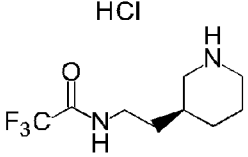
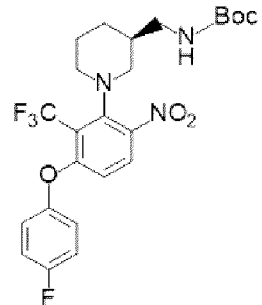
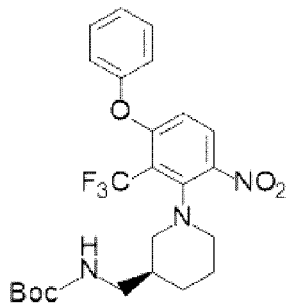
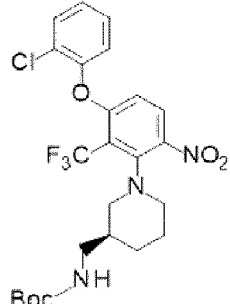
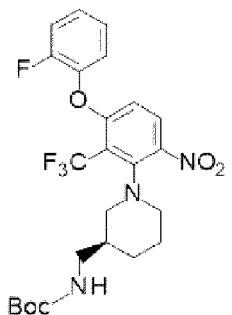
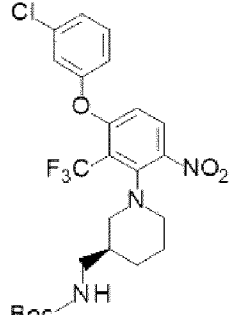
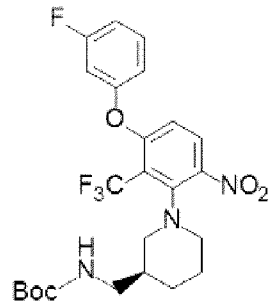
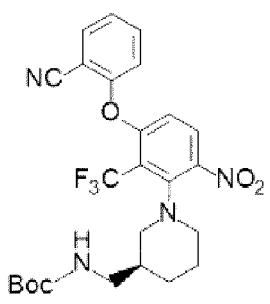
[Tabla 5-3]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
17		21	
18		22	
19		23	

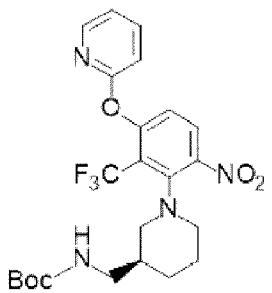
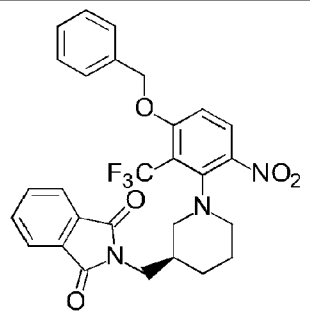
20		24	
----	--	----	--

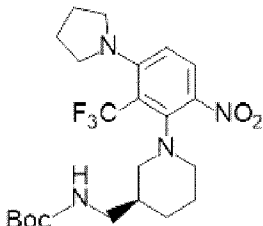
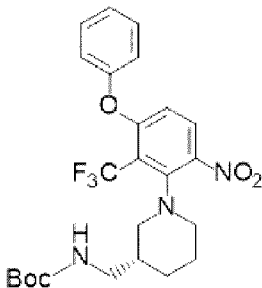
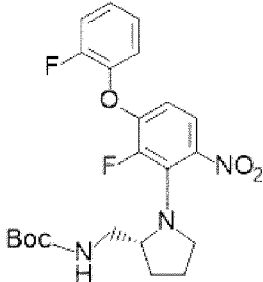
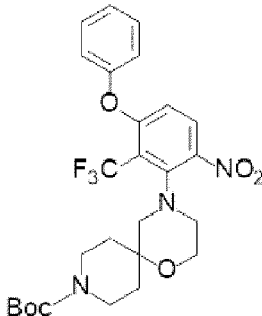
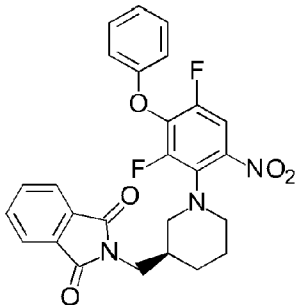
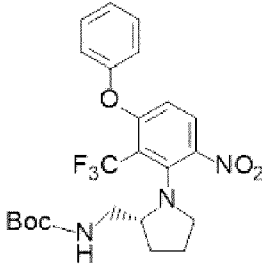
[Tabla 5-4]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

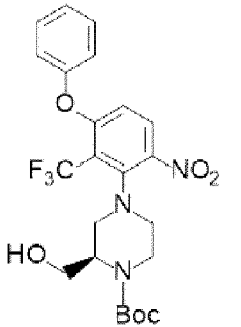
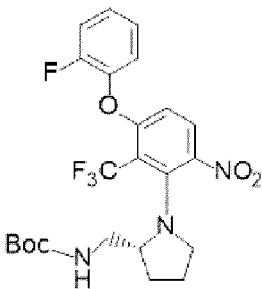
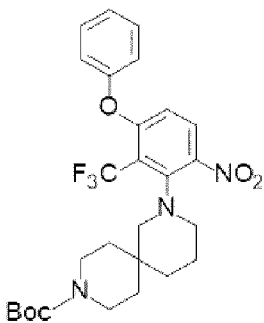
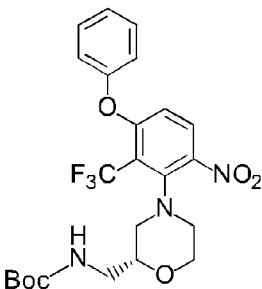
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

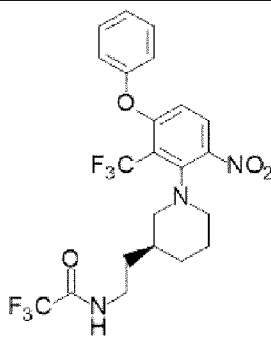
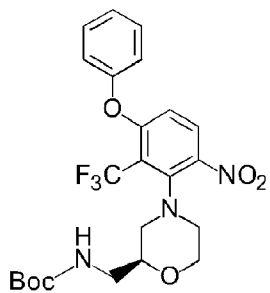
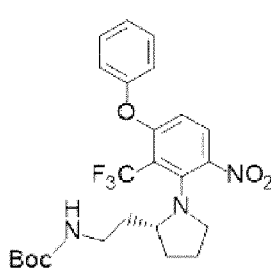
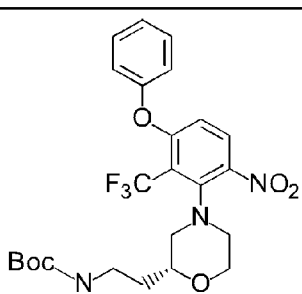
[Tabla 5-6]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
41		45	

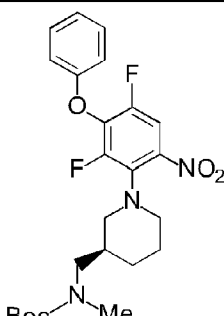
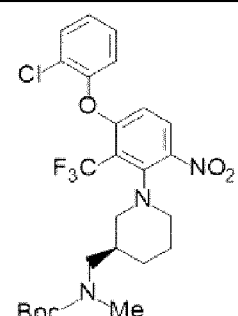
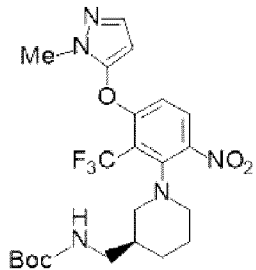
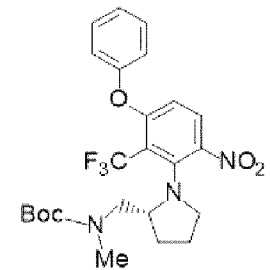
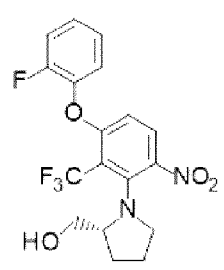
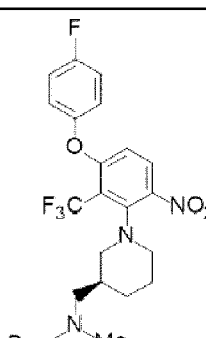
42		46	
43		47	
44		48	

[Tabla 5-7]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
49		53	
50		54	

51		55	
52		56	

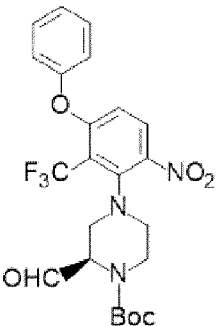
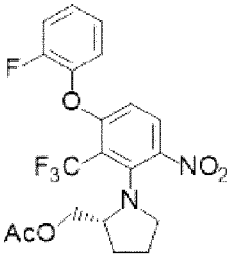
[Tabla 5-8]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
57		61	
58		62	
59		63	

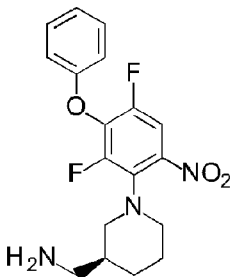
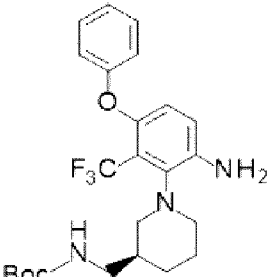
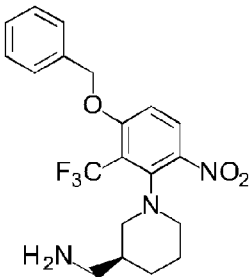
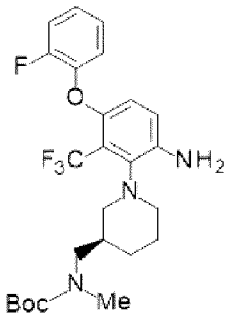
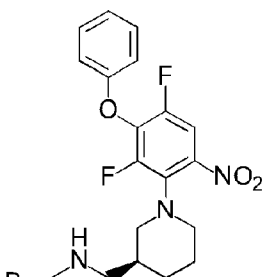
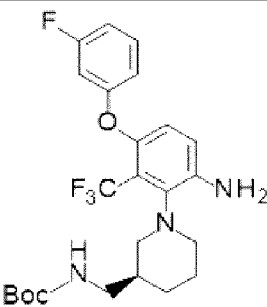
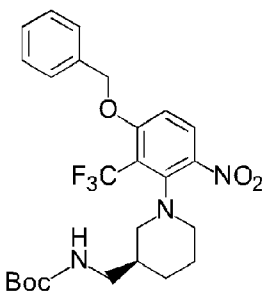
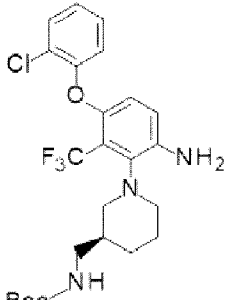
60		64	
----	--	----	--

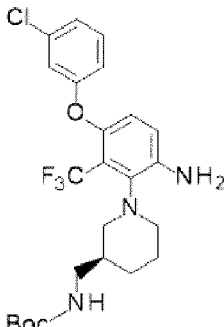
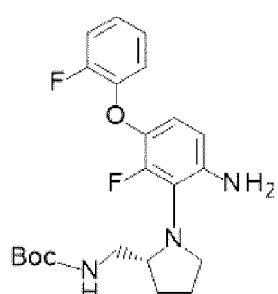
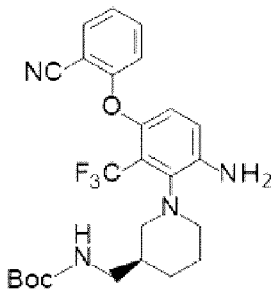
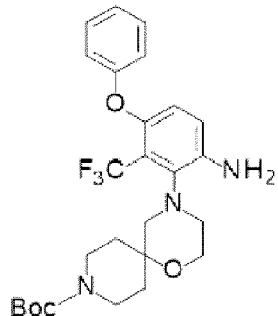
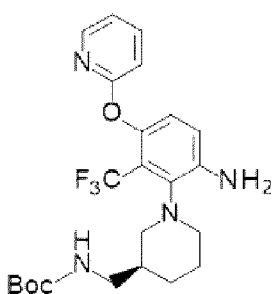
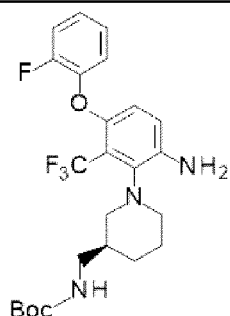
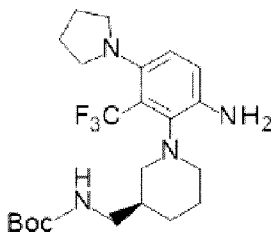
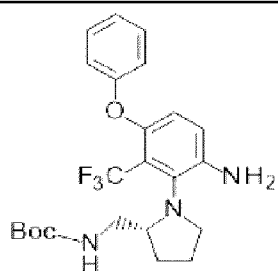
[Tabla 5-9]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
65		69	
66		70	
67		71	

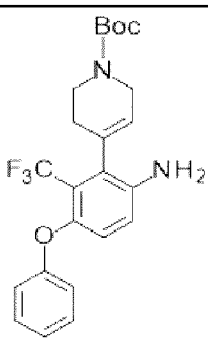
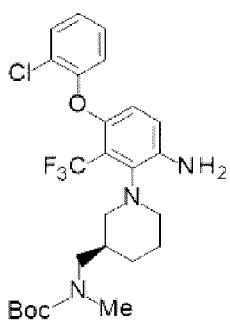
68		72	
----	---	----	---

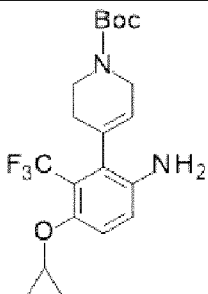
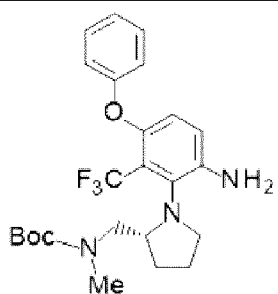
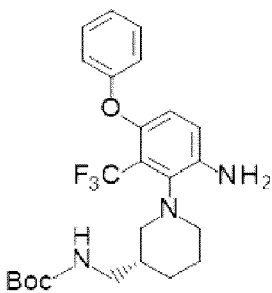
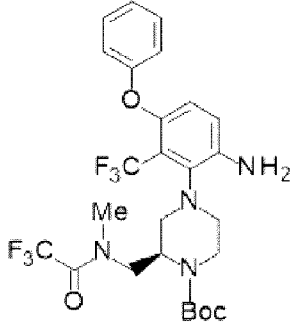
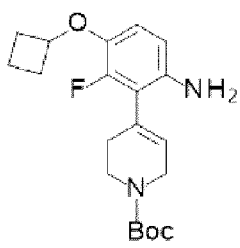
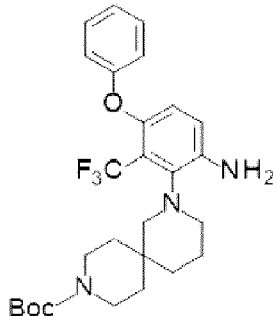
[Tabla 5-10]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

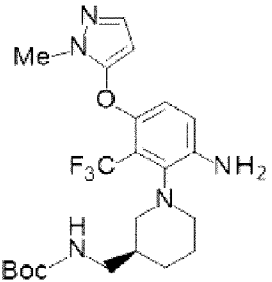
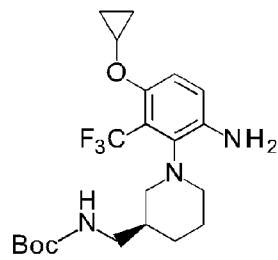
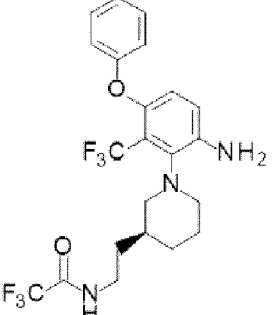
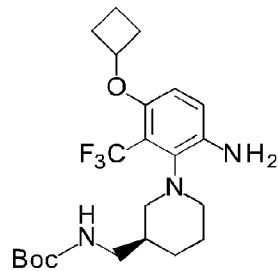
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
81		85	
82		86	
83		87	
84		88	

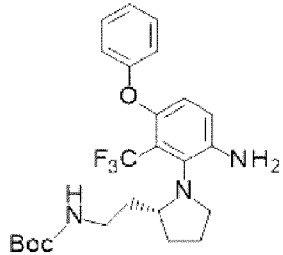
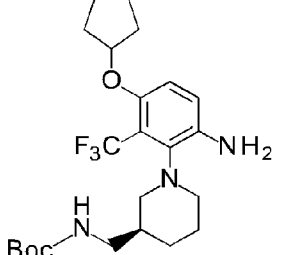
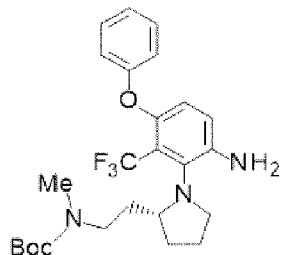
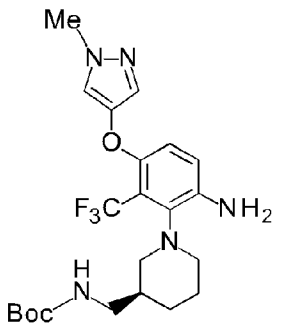
[Tabla 5-12]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
89		93	

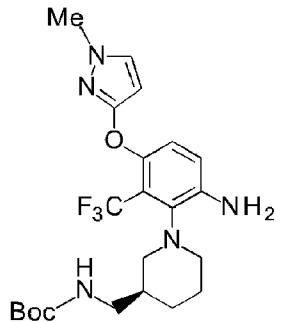
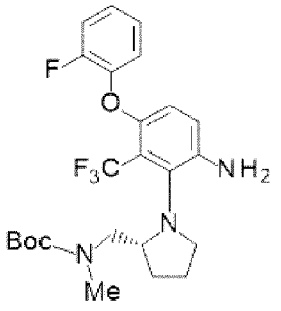
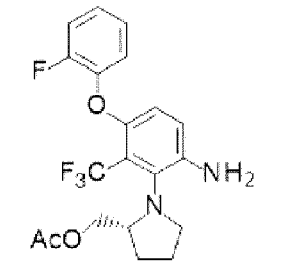
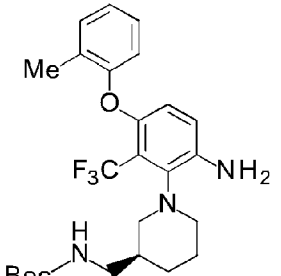
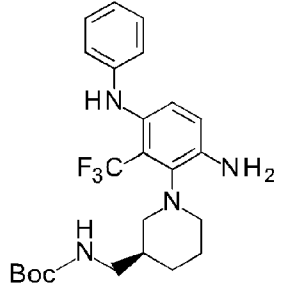
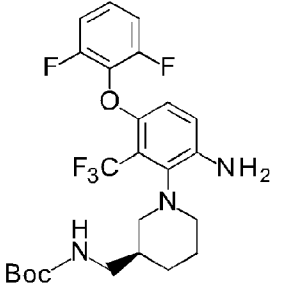
90		94	
91		95	
92		96	

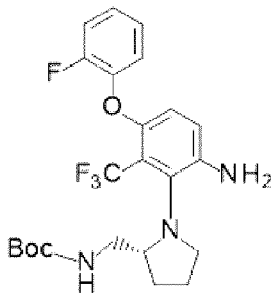
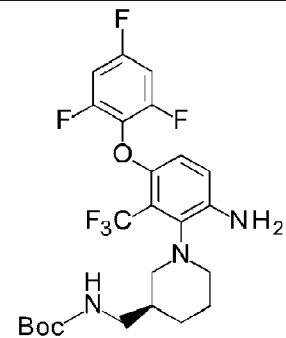
[Tabla 5-13]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
97		101	
98		102	

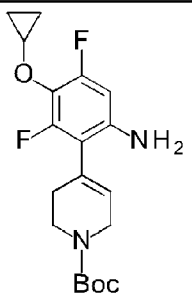
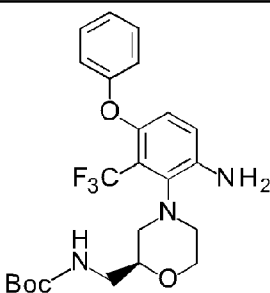
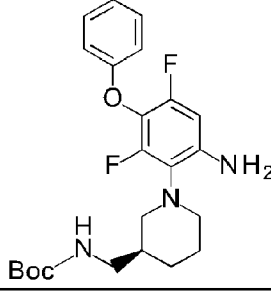
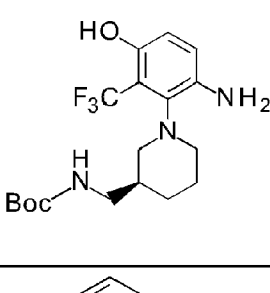
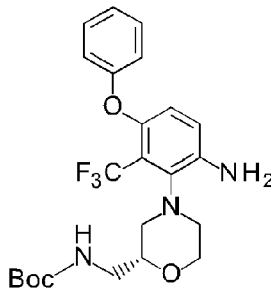
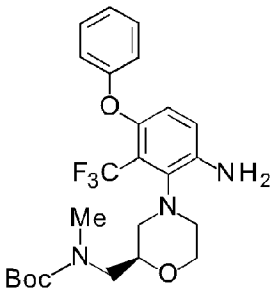
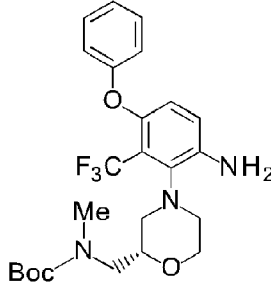
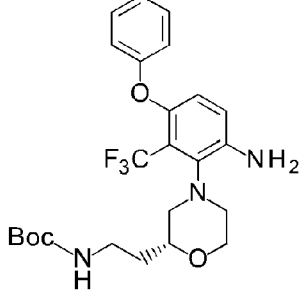
99		103	
100		104	

[Tabla 5-14]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
105		109	
106		110	
107		111	

108		112	
-----	---	-----	---

[Tabla 5-15]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
113		117	
114		118	
115		119	
116		120	

5 [Tabla 5-16]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
------	-------	------	-------

121		125	
122		126	
123		127	
124		128	

[Tabla 5-17]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
129		133	

130		134	
131		135	
132		136	

[Tabla 5-18]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
137		141	
138		142	

139		143	
140		144	

[Tabla 5-19]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
145		149	
146		150	
147		151	

148		152	
-----	--	-----	--

[Tabla 5-20]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
153		157	
154		158	
155		159	
156		160	

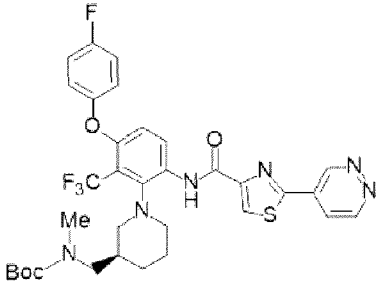
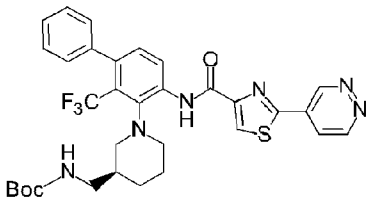
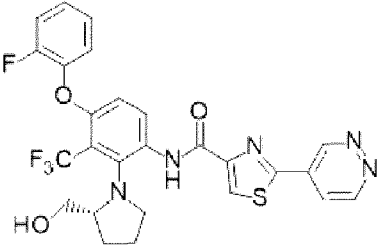
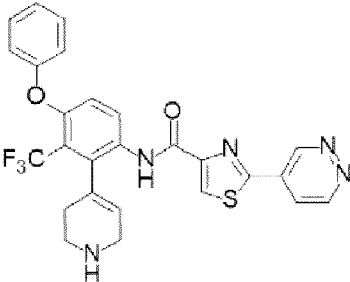
5 [Tabla 5-21]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
------	-------	------	-------

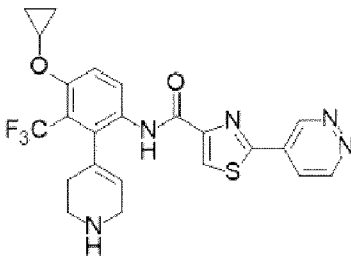
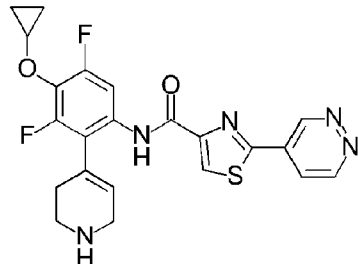
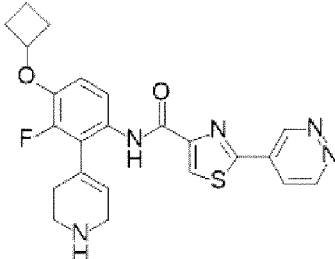
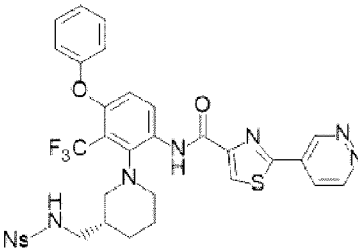
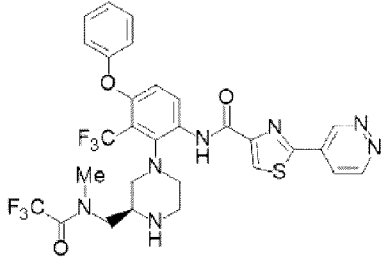
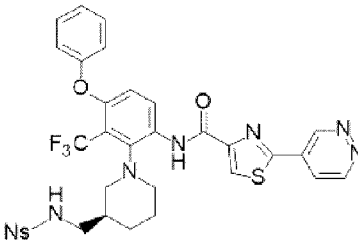
161		165	
162		166	
163		167	
164		168	

[Tabla 5-22]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
169		173	
170		174	

171		175	
172		176	

[Tabla 5-23]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
177		181	
178		182	
179		183	

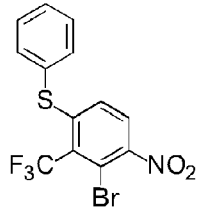
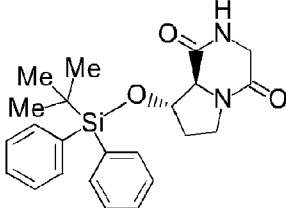
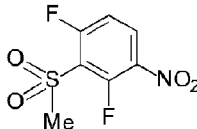
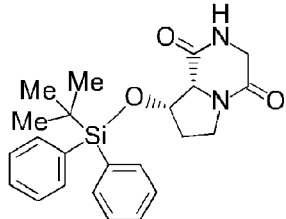
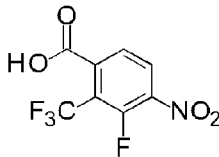
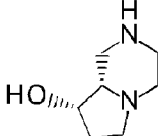
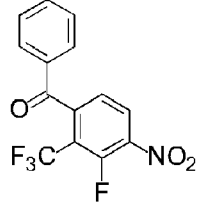
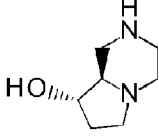
180		184	
-----	--	-----	--

[Tabla 5-24]

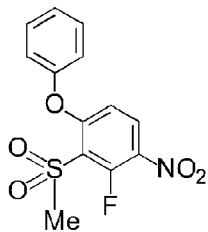
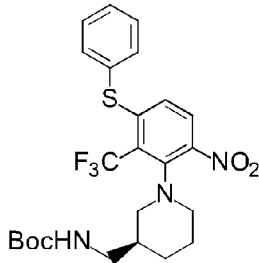
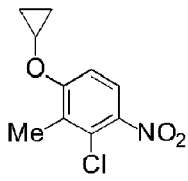
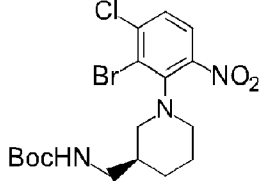
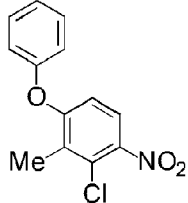
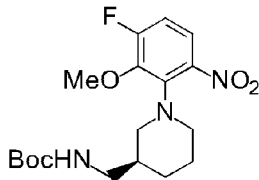
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
185		189	
186		190	
187		191	
188			

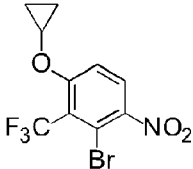
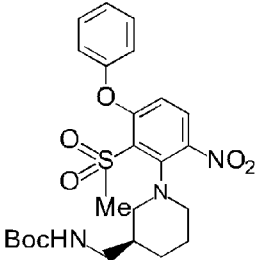
5 [Tabla 5-25]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
------	-------	------	-------

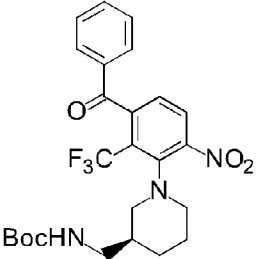
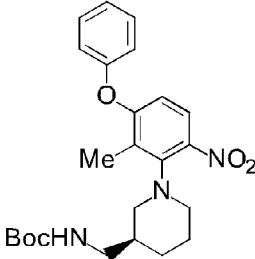
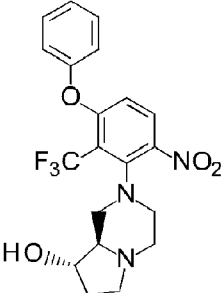
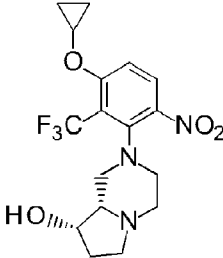
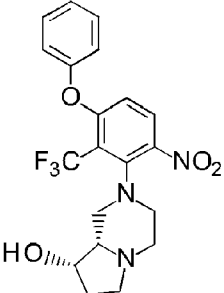
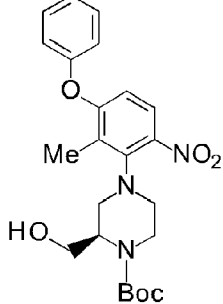
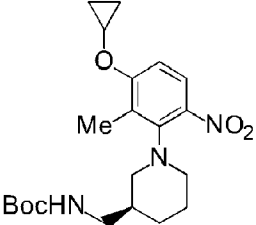
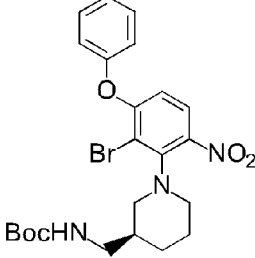
192		196-1	
193		196-2	
194		197	
195		198	

[Tabla 5-26]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
199		203	
200		204	
201		205	

202		206	
-----	---	-----	---

[Tabla 5-27]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
207		211	
208		212	
209		213	
210		214	

5 [Tabla 5-28]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
------	-------	------	-------

215		219	
216		220	
217		221	
218		222	

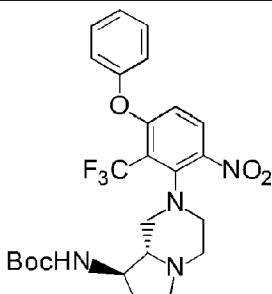
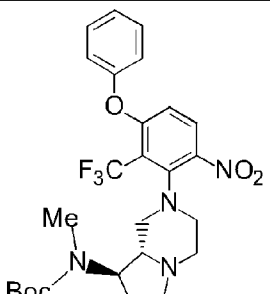
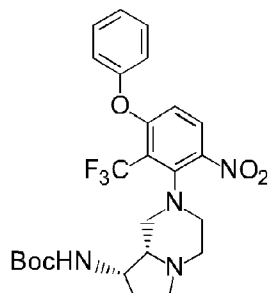
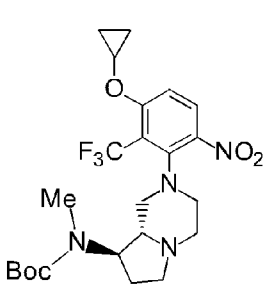
[Tabla 5-29]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
223		227	

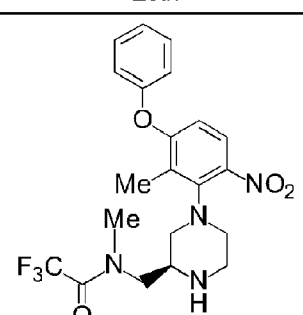
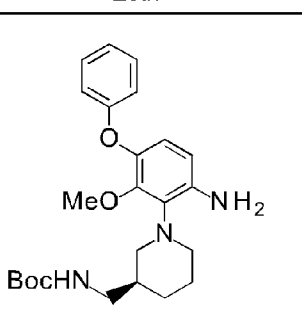
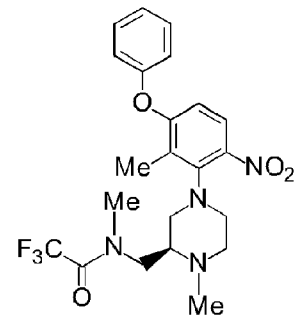
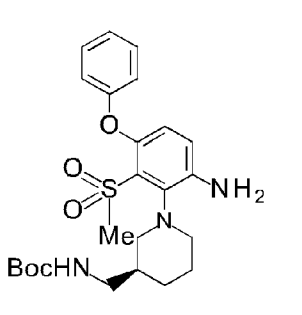
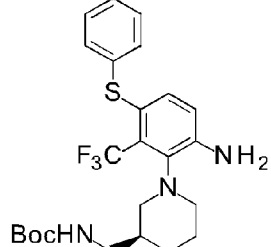
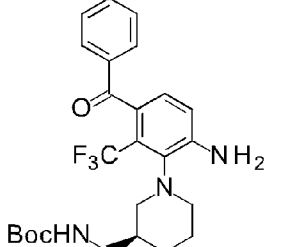
224		228	
225		229	
226		230	

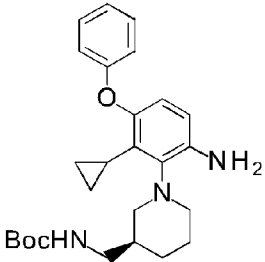
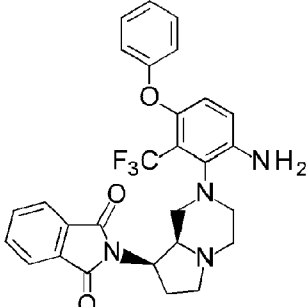
[Tabla 5-30]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
231		235	
232		236	

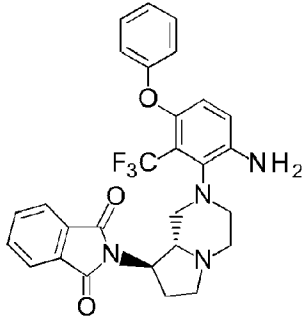
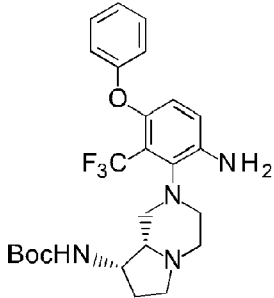
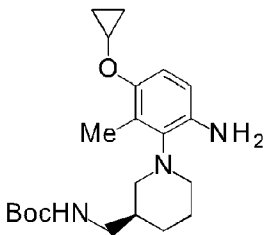
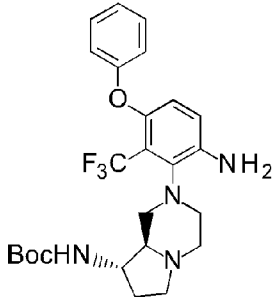
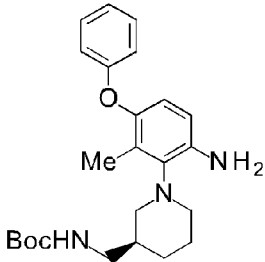
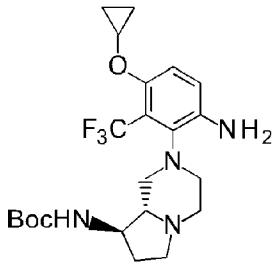
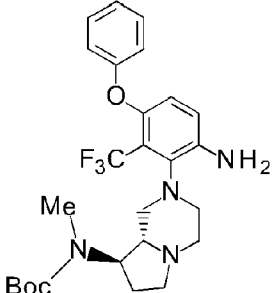
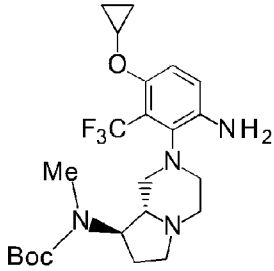
233		237	
234		238	

[Tabla 5-31]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
239		243	
240		244	
241		245	

242		246	
-----	---	-----	---

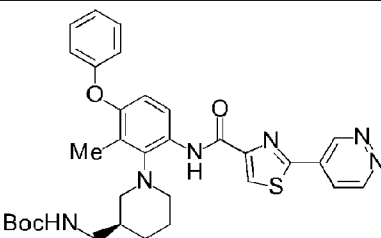
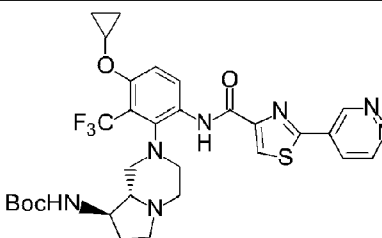
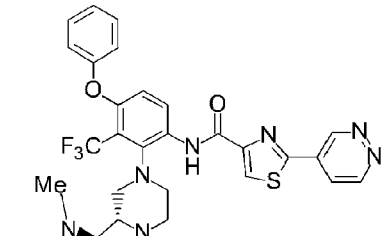
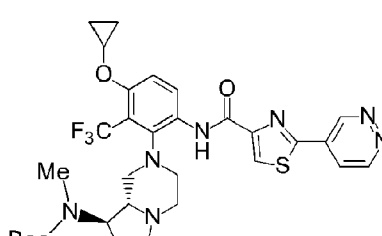
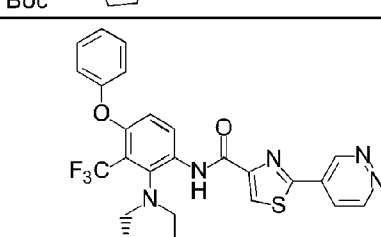
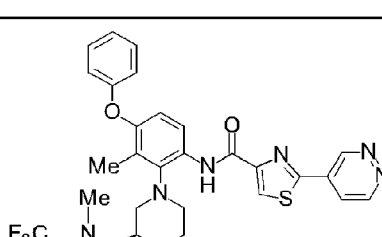
[Tabla 5-32]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
247		251	
248		252	
249		253	
250		254	

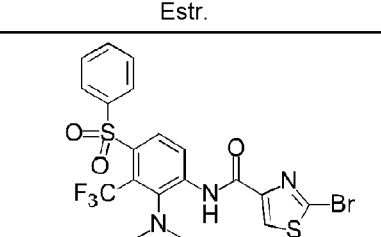
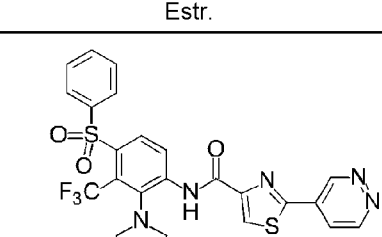
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
255		259	
256		260	
257		261	
258		262	

[Tabla 5-34]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
263		267	

264		268	
265		269	
266		270	

[Tabla 5-35]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
271		272	

5 [Tabla 6-1]

PEj.	PSin.	DAT
1	1	RMN DMSO-d6 (500 MHz): 7,16-7,21 (3H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 8,15-8,20 (1H, m)
2	1	ESI+: 402,3
3	1	RMN CDCl3 (500 MHz): 6,73-6,85 (2H, m), 6,92-7,00 (1H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,69-7,73 (1H, m)
4	1	RMN CDCl3 (500 MHz): 6,90-6,94 (1H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 7,65-7,69 (1H, m)
5	1	RMN DMSO-d6 (500 MHz): 7,04-7,08 (1H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m)
6	1	RMN DMSO-d6 (500 MHz): 7,15-7,19 (1H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 7,49 (1H, t), 8,19-8,23 (1H, m)
7	1	ESI+: 387,1
8	1	ESI+: 365,1
9	1	ESI+: 341,2

ES 2 995 459 T3

10	1	RMN DMSO-d6 (500 MHz): 7,08-7,14 (1H, m), 7,30-7,53 (4H, m), 8,01 (1H, dd)
11	1	RMN CDCl3 (400 MHz): 6,98 (2H, d), 7,15 - 7,19 (1H, m), 7,33 - 7,39 (2H, m), 7,74 (1H, dd)
12	1	RMN CDCl3 (400 MHz): 5,28 (2H, s), 7,05 (1H, d), 7,34 - 7,44 (5H, m), 7,85 (1H, d)
13	13	ESI+: 413,1
14	13	ESI+: 363,3
15	13	RMN CDCl3 (400 MHz): 1,50 (9H, s), 2,38 (2H, s a), 3,68 (2H, s a), 4,03 (2H, s a), 5,61 (1H, s a), 7,66 - 7,71 (1H, m)
16	16	ESI+: 422,3
17	17	ESI+: 487,2
18	17	ESI+: 451,2
19	17	ESI+: 415,3
20	17	RMN CDCl3 (400 MHz): 0,69 - 0,74 (2H, m), 0,89 - 0,93 (2H, m), 1,50 (9H, s), 2,38 (2H, s a), 3,68 (2H, s a), 4,01 (2H, s a), 4,34 - 4,39 (1H, m), 5,55 - 5,58 (1H, m), 7,61 (1H, d)

[Tabla 6-2]

PEj.	PSIn.	DAT
21	21	ESI+: 460,5
22	21	ESI+: 474,7
23	21	ESI+: 488,2
24	21	ESI+: 500,2
25	21	ESI+: 400,1
26	21	ESI+: 495,3
27	21	ESI+: 510,3
28	21	ESI+: 532,2
29	21	ESI+: 550,2
30	30	RMN CDCl3 (400 MHz): 1,33 - 1,44 (1H, m), 1,68 - 1,79 (1H, m), 1,91 - 1,99 (2H, m), 2,21 - 2,27 (1H, m), 2,77 - 2,83 (1H, m), 2,88 - 2,94 (1H, m), 3,30 - 3,38 (2H, m), 3,61 - 3,71 (2H, m), 7,81 - 7,89 (4H, m)
31	31	ESI+: 265,4
32	32	ESI+: 347,4
33	33	ESI+: 225,4
34	34	ESI+: 496,2
35	34	ESI+: 536,4
36	34	ESI+: 536,4
37	34	ESI+: 536,4
38	34	ESI+: 530,2
39	34	ESI+: 552,3, 554,3
40	34	ESI+: 543,4
41	34	ESI+: 497,3
42	34	ESI+: 495,4
43	34	ESI+: 450,4
44	34	ESI+: 494,2
45	34	RMN CDCl3 (400 MHz): 1,19 - 1,22 (1H, m), 1,68 - 1,85 (3H, m), 2,18 (1H, s a), 2,79 - 2,84 (1H, m), 3,02 - 3,09 (3H, m), 3,50 - 3,61 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,80 (1H, d), 7,31 - 7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d), 7,69 - 7,72 (2H, m), 7,81 - 7,85 (2H, m)

ES 2 995 459 T3

46	34	ESI+: 496,4
47	34	ESI+: 560,4
48	34	ESI+: 482,2

[Tabla 6-3]

PEj.	PSin.	DAT
49	34	ESI+: 520,3
50	34	ESI+: 558,4
51	34	ESI+: 506,3
52	34	ESI+: 518,4
53	34	ESI+: 522,2
54	34	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,46 (9H, s), 2,89 - 3,13 (4H, m), 3,28 - 3,33 (2H, m), 3,71 - 3,88 (3H, m), 4,88 (1H, s a), 6,73 (1H, d), 7,04 - 7,06 (2H, m), 7,22 - 7,24 (1H, m), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,63 (1H, d)
55	34	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,46 (9H, s), 2,90 (1H, d), 2,96 - 3,14 (3H, m), 3,27 - 3,34 (2H, m), 3,71 - 3,81 (2H, m), 3,87 (1H, dd), 4,88 (1H, s a), 6,73 (1H, d), 7,04 - 7,06 (2H, m), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,63 (1H, d)
56	34	ESI+: 534,4
57	34	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,14 - 1,20 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,57 - 1,75 (3H, m), 1,99 - 2,02 (1H, m), 2,71 - 2,83 (5H, m), 3,03 - 3,13 (4H, m), 6,96 (2H, d), 7,10 - 7,14 (1H, m), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,39 (1H, dd)
58	1+34	ESI+: 500,3
59	1+34	ESI+: 401,3
60	60	ESI+: 550,4
61	60	ESI+: 566,4
62	60	ESI+: 518,4
63	60	ESI+: 550,4
64	60	ESI+: 532,4
65	60	ESI+: 514,2
66	60	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,46 (9H, s), 2,89 - 3,10 (7H, m), 3,29 - 3,43 (2H, m), 3,75 - 3,88 (3H, m), 6,73 (1H, d), 7,05 (2H, d), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,63 (1H, d)
67	60	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,46 (9H, s), 2,89 - 3,11 (7H, m), 3,28 - 3,44 (2H, m), 3,74 - 3,99 (3H, m), 6,73 (1H, d), 7,05 (2H, d), 7,23 - 7,26 (1H, m), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,63 (1H, d)
68	68	ESI-: 494,3

5 [Tabla 6-4]

PEj.	PSin.	DAT
69	69	ESI+: 511,4
70	70	ESI+: 629,4
71	71	ESI+: 603,4
72	72	ESI+: 443,2
73	73	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,08 - 1,18 (2H, m), 1,62 - 1,87 (3H, m), 2,54 - 2,64 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,97 - 3,09 (2H, m), 3,19 - 3,29 (1H, m), 6,84 - 6,97 (2H, m), 7,08 - 7,14 (1H, m), 7,31 - 7,40 (3H, m)
74	73	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,03 - 1,06 (1H, m), 1,65 - 1,88 (4H, m), 2,58 - 2,69 (3H, m), 2,95 - 3,19 (3H, m), 5,21 (2H, s), 6,82 (1H, d), 7,32 - 7,41 (5H, m), 7,66 (1H, d)
75	75	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,14 - 1,28 (2H, m), 1,42 - 1,43 (9H, m), 1,59 - 1,88 (3H, m), 2,74 - 3,24 (6H, m), 4,45 - 4,56 (1H, m), 6,83 - 6,98 (2H, m), 7,08 - 7,15 (1H, m), 7,31 - 7,40 (3H, m)

ES 2 995 459 T3

76	75	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,08 - 1,10 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,65 - 1,88 (4H, m), 2,65 - 2,71 (1H, m), 2,90 - 3,11 (5H, m), 4,53 (1H, s a), 5,21 (2H, s), 6,83 (1H, d), 7,32 - 7,41 (5H, m), 7,66 (1H, d)
77	77	ESI+: 466,3
78	77	ESI+: 498,4
79	77	ESI+: 484,4
80	77	ESI+: 500,2, 502,2
81	77	ESI+: 500,4, 502,3
82	77	ESI+: 491,4
83	77	ESI+: 467,4
84	77	ESI+: 443,4
85	77	ESI+: 420,5
86	77	ESI+: 530,3
87	77	ESI+: 484,5
88	77	ESI+: 452,3
89	77	ESI+: 457,2
90	77	ESI+: 421,4
91	77	ESI+: 466,4
92	77	ESI+: 385,4

[Tabla 6-5]

PEj.	PSIn.	DAT
93	77	ESI+: 514,4, 516,4
94	77	ESI+: 466,4
95	77	ESI+: 577,4
96	77	ESI+: 528,4
97	77	ESI+: 470,4
98	77	ESI+: 476,4
99	77	ESI+: 466,4
100	77	ESI+: 480,4
101	77	ESI+: 430,3
102	77	ESI+: 444,1
103	77	ESI+: 458,3
104	77	ESI+: 470,3
105	77	ESI+: 470,3
106	77	ESI+: 413,2
107	77	ESI+: 464,2
108	77	ESI+: 470,3
109	77	ESI+: 484,4
110	77	ESI+: 423,9
111	77	ESI+: 502,2
112	77	ESI+: 520,3
113	77	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 0,53 - 0,58 (2H, m), 0,85 - 0,90 (2H, m), 1,50 (9H, s), 2,31 (2H, s a), 3,63 (2H, t), 3,76 (2H, s a), 4,00 - 4,06 (1H, m), 4,06 (2H, s a), 5,76 (1H, s a), 6,24 (1H, dd)

ES 2 995 459 T3

114	77	RMN CDCI3 (400 MHz): 0,96 - 1,04 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,43 - 1,82 (4H, m), 2,69 - 2,74 (1H, m), 2,93 - 3,03 (5H, m), 4,31 (2H, s a), 4,57 (1H, s a), 6,33 (1H, dd), 6,92 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,28 (2H, t)
115	77	RMN CDCI3 (400 MHz): 1,43 (9H, s), 2,67 - 2,98 (2H, m), 3,11 - 3,26 (3H, m), 3,52 - 3,96 (4H, m), 6,72 - 6,84 (3H, m), 6,95 - 7,04 (2H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m)
116	77	RMN CDCI3 (400 MHz): 1,44 (9H, s), 2,75 (1H, d), 2,83 (1H, d), 2,94 (3H, s), 3,04 - 3,16 (1H, m), 3,28 - 3,49 (2H, m), 3,70 - 4,00 (4H, m), 4,23 (2H, s a), 6,74 - 6,85 (2H, m), 6,90 (2H, d), 7,00 - 7,05 (1H, m), 7,26 - 7,30 (2H, m)

[Tabla 6-6]

PEj.	PSín.	DAT
117	77	RMN CDCI3 (400 MHz): 1,46 (9H, s), 2,69 - 3,00 (2H, m), 3,15 - 3,28 (3H, m), 3,48 - 3,98 (4H, m), 6,74 - 6,79 (2H, m), 6,84 - 6,86 (1H, m), 6,97 - 7,06 (2H, m), 7,26 - 7,32 (2H, m)
118	77	ESI+: 390,3
119	77	RMN CDCI3 (400 MHz): 1,44 (9H, s), 2,75 (1H, d), 2,84 (1H, d), 2,94 (3H, s), 3,02 - 3,17 (1H, m), 3,28 - 3,46 (2H, m), 3,67 - 3,99 (4H, m), 4,23 (2H, s a), 6,74 - 6,84 (2H, m), 6,90 (2H, d), 7,00 - 7,06 (1H, m), 7,28 - 7,30 (2H, m)
120	77	RMN CDCI3 (400 MHz): 1,45 (9H, s), 1,64 - 1,69 (2H, m), 2,73 - 2,89 (2H, m), 2,96 - 3,17 (1H, m), 3,19 - 3,48 (3H, m), 3,63 - 4,00 (4H, m), 4,22 (1H, s a), 4,90 (1H, s a), 6,73 - 6,85 (2H, m), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,99 - 7,05 (1H, m), 7,28 - 7,33 (2H, m)
121	77	ESI+: 448,3
122	122	ESI+: 467,4
123	123	ESI+: 563,2
124	124	ESI+: 655,3
125	124	ESI+: 687,4
126	124	ESI+: 695,4
127	124	ESI+: 689,4
128	124	ESI+: 711,4, 713,4
129	124	ESI+: 702,4
130	124	ESI+: 678,4
131	124	ESI+: 632,4
132	124	ESI+: 609,2
133	124	ESI+: 697,5
134	124	ESI+: 673,4
135	124	ESI+: 641,3
136	124	ESI+: 624,2
137	124	ESI+: 588,2
138	124	ESI+: 655,4
139	124	ESI+: 574,4
140	124	ESI+: 703,4
141	124	ESI+: 655,4

5 [Tabla 6-7]

PEj.	PSín.	DAT
142	124	ESI+: 788,4
143	124	ESI+: 717,4
144	124	ESI+: 659,4

ES 2 995 459 T3

145	124	ESI+: 665,3
146	124	ESI+: 677,4
147	124	ESI+: 669,4
148	124	ESI+: 619,3
149	124	ESI+: 633,3
150	124	ESI+: 647,3
151	124	ESI+: 659,3
152	124	ESI+: 659,5
153	124	ESI+: 602,3
154	124	ESI+: 654,2
155	124	ESI+: 659,3
156	124	ESI+: 673,3
157	124	ESI+: 669,3
158	124	ESI-: 689,2
159	124	ESI+: 752,3
160	124	ESI-: 707,1
161	124	ESI+: 578,3
162	124	ESI+: 623,3
163	124	ESI+: 679,3
164	124	ESI+: 693,3
165	124	ESI+: 679,3
166	124	ESI+: 601,1
167	124	ESI+: 693,2
168	124	ESI+: 693,2
169	124	RMN CDCI3 (400 MHz): 1,18 - 1,31 (1H, m), 1,31 (9H, s a), 1,96 - 2,31 (4H, m), 2,75 (3H, s), 2,93 - 3,30 (6H, m), 6,95 (2H, d), 7,07 (1H, t), 7,31 (2H, t), 7,90 - 7,98 (1H, m), 8,37 - 8,40 (1H, m), 8,47 (1H, s), 9,40 (1H, s a), 9,80 - 9,85 (1H, m), 10,88 (1H, s a)
170	77+124	ESI+: 673,4
171	77+124	ESI+: 687,4
172	172	ESI+: 560,2

[Tabla 6-8]

PEj.	PSín.	DAT
173	173	ESI+: 558,2
174	174	ESI+: 732,9
175	175	ESI+: 661,3
176	176	ESI+: 524,2
177	176	ESI+: 488,1
178	176	ESI+: 452,3
179	176	ESI+: 666,4
180	176	ESI+: 652,3
181	176	ESI+: 456,2
182	182	ESI+: 740,3

183	182	ESI+: 740,3
184	182	ESI+: 758,1
185	185	ESI+: 754,3
186	185	ESI+: 754,4
187	185	ESI+: 772,4
188	185	ESI+: 786,3
189	185	ESI+: 816,4
190	190	ESI+: 680,3
191	190	ESI+: 666,4

[Tabla 6-9]

PEj.	PSín.	DAT
192	192	RMN DMSO-d6 (400 MHz): 7,00 (1H, d), 7,57-7,64 (5H, m), 7,97 (1H, d)
193	193	RMN DMSO-d6 (400 MHz): 3,52 (3H, s), 7,61 (1H, t), 8,55-8,61 (1H, m)
194	194	ESI+: 275,3
195	195	RMN DMSO-d6 (400 MHz): 7,60 (2H, t), 7,67 (1H, d), 7,75-7,81 (3H, m), 8,58 (1H, t)
196-1	196	RMN CDCl3 (400 MHz): 1,09 (9H, s), 1,61-1,70 (1H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,69-3,80 (2H, m), 4,01-4,07 (2H, m), 4,84-4,87 (1H, m), 6,00-6,01 (1H, m), 7,37-7,46 (6H, m), 7,67-7,74 (4H, m)
196-2	196	RMN CDCl3 (400 MHz): 1,00 (9H, s), 1,60-1,69 (2H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,95-4,20 (4H, m), 4,81 (1H, s a), 6,43 (1H, s a), 7,37-7,46 (6H, m), 7,64-7,76 (4H, m)
197	197	ESI+: 143,1
198	197	ESI+: 143,1
199	1	RMN CDCl3 (400 MHz): 3,46 (3H, s), 6,75 (1H, dd), 7,16 (2H, d), 7,36 (1H, t), 7,51 (2H, t), 8,18 (1H, t)
200	1	RMN CDCl3 (400 MHz): 0,80-0,91 (4H, m), 2,29 (3H, s), 3,80-3,84 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,79 (1H, d)
201	1	RMN CDCl3 (400 MHz): 2,47 (3H, s), 6,73 (1H, d), 7,00-7,02 (2H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,65 (1H, d)
202	1	RMN CDCl3 (400 MHz): 0,83-0,97 (4H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,79 (1H, d)
203	34	ESI+: 535,1
204	34	ESI+: 449,9
205	34	ESI+: 384,1
206	34	ESI+: 506,3
207	34	ESI+: 530,0
208	34	ESI+: 424,2
209	34	ESI+: 424,3
210	34	ESI+: 406,3
211	34	ESI+: 442,4
212	34	ESI+: 388,2

5 [Tabla 6-10]

PEj.	PSín.	DAT
213	34	RMN CDCl3 (400 MHz): 1,49 (9H, s), 2,33 (3H, s), 2,88-3,44 (5H, m), 3,80-4,32 (4H, m), 6,61 (1H, d), 6,99 (2H, d), 7,14-7,22 (1H, m), 7,31-7,52 (3H, m)
214	1	ESI+: 508,2

ES 2 995 459 T3

215	1	ESI+: 458,6
216	216	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,79-1,84 (1H, m), 2,47-2,57 (4H, m), 2,96-2,99 (1H, m), 3,07-3,18 (3H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 5,04-5,09 (1H, m), 6,70 (1H, d), 7,04 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,39-7,46 (4H, m), 7,54-7,58 (1H, m), 7,60 (1H, d), 8,03 (2H, d)
217	216	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,98-2,05 (1H, m), 2,17-2,26 (1H, m), 2,39-2,50 (3H, m), 3,06-3,14 (2H, m), 3,23-3,34 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 5,45-5,49 (1H, m), 6,71 (1H, d), 7,04 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,39-7,46 (4H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 8,06 (2H, d)
218	34	ESI+: 424,3
219	34	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,70-1,78 (1H, m), 2,05-2,26 (3H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 3,00-3,04 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 3,29-3,35 (2H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 6,71 (1H, d), 7,05 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,39-7,44 (2H, m), 7,60 (1H, d)
220	220	ESI+: 468,1
221	221	ESI+: 553,3
222	221	ESI+: 553,2
223	221	ESI+: 553,2
224	221	ESI+: 553,3
225	221	ESI+: 517,3
226	68	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,48-1,51 (9H, m), 2,27 (3H, s), 2,93-3,16 (1H, m), 3,18-3,63 (4H, m), 3,85-4,13 (1H, m), 4,68-4,90 (1H, m), 6,61 (1H, d), 6,95-7,04 (2H, m), 7,15-7,22 (1H, m), 7,32-7,43 (2H, m), 7,48 (1H, d), 9,68-9,70 (1H, m)
227	69	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 1,45-1,48 (9H, m), 2,25 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,71-3,65 (7H, m), 3,80-4,75 (2H, m), 6,53-6,66 (1H, m), 6,91-7,04 (2H, m), 7,13-7,21 (1H, m), 7,32-7,49 (3H, m)

[Tabla 6-11]

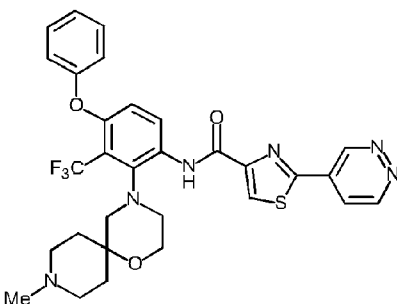
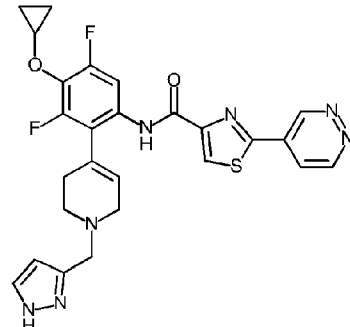
PEj.	PSin.	DAT
228	70	ESI+: 575,5
229	73	ESI+: 423,3
230	73	ESI+: 423,2
231	73	ESI+: 423,3
232	73	ESI+: 387,3
233	75	ESI+: 523,4
234	75	ESI+: 523,3
235	75	ESI+: 523,4
236	75	ESI+: 487,3
237	60	ESI+: 537,3
238	60	ESI+: 501,4
239	30	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 2,30-2,31 (3H, m), 2,74-3,51 (12H, m), 6,59 (1H, d), 6,95-7,03 (2H, m), 7,14-7,22 (1H, m), 7,34-7,52 (3H, m)
240	190	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 2,29-2,30 (3H, m), 2,41-2,57 (4H, m), 2,61-2,74 (1H, m), 2,82-3,34 (9H, m), 3,67-4,05 (1H, m), 6,59 (1H, d), 6,97-7,03 (2H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 7,35-7,46 (3H, m)
241	77	ESI+: 504,5
242	77	ESI+: 438,1
243	77	ESI+: 428,9
244	77	-
245	77	ESI+: 477,5
246	77	ESI+: 523,3
247	77	ESI+: 523,3

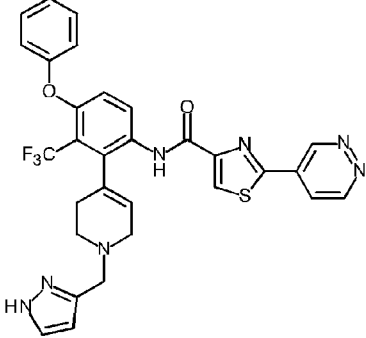
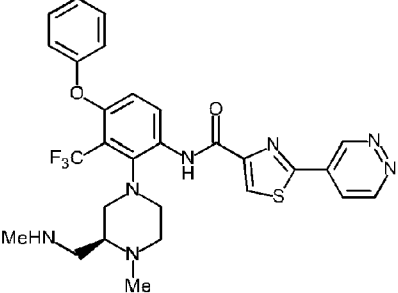
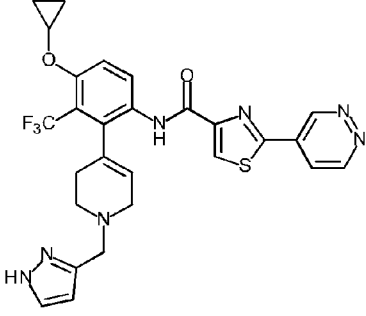
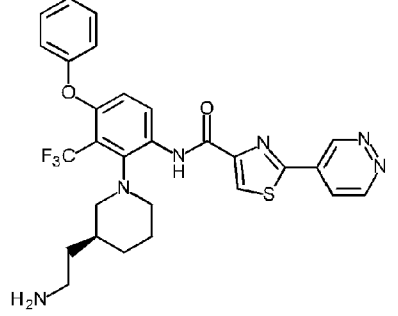
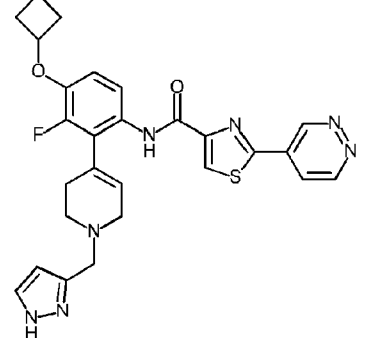
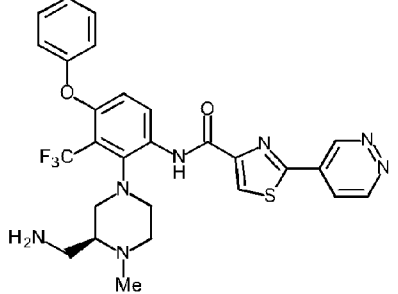
248	77	ESI+: 376,4
249	77	ESI+: 412,3
250	77	ESI+: 507,4
251	77	ESI+: 493,4
252	77	ESI+: 493,4
253	77	ESI+: 457,4
254	77	ESI+: 471,4

[Tabla 6-12]

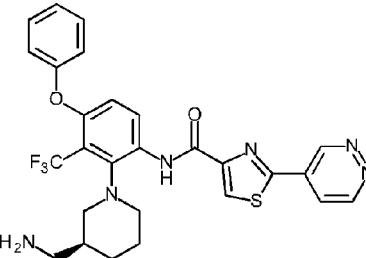
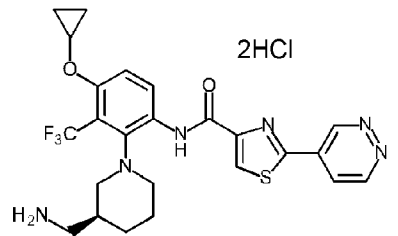
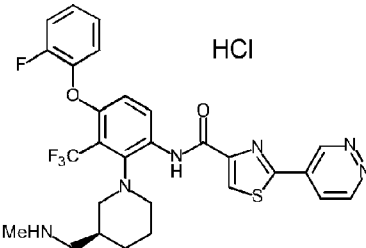
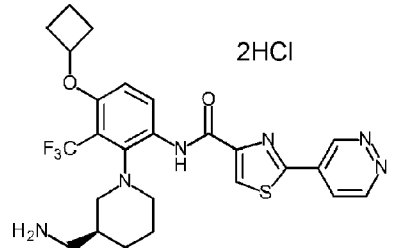
PEj.	PSin.	DAT
255	77	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 2,18 (3H, s), 2,40-2,66 (5H, m), 2,84-3,03 (3H, m), 3,18 (3H, s), 3,28-3,34 (1H, m), 3,39-3,82 (2H, m), 3,88-4,01 (1H, m), 6,59 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,83 (2H, d), 6,94-7,01 (1H, m), 7,22-7,34 (2H, m)
256	124	ESI+: 695,1
257	124	ESI+: 627,2
258	124	ESI+: 615,2
259	124	ESI+: 665,1
260	124	ESI+: 667,1
261	124	ESI+: 712,3
262	124	ESI+: 712,5
263	124	ESI+: 565,4
264	124	ESI+: 601,5
265	124	ESI+: 696,3
266	124	ESI+: 682,4
267	124	ESI+: 682,4
268	124	ESI+: 646,5
269	124	ESI+: 660,5
270	124	RMN CDCl ₃ (400 MHz): 2,32 (3H, s), 2,59-3,89 (14H, m), 3,96-4,18 (1H, m), 6,88-6,96 (3H, m), 7,03-7,10 (1H, m), 7,28-7,37 (2H, m), 7,97 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,45 (1H, s), 9,42-9,48 (1H, m), 9,88-9,95 (1H, m), 10,53 (1H, s a)
271	271	ESI+: 725,3
272	272	ESI+: 725,2

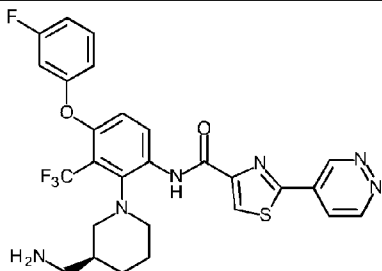
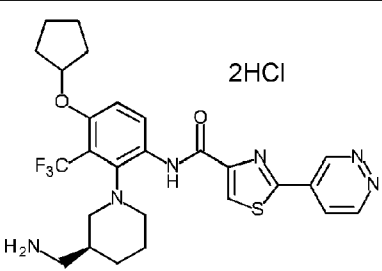
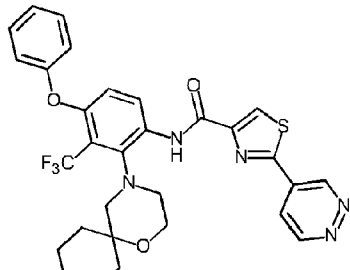
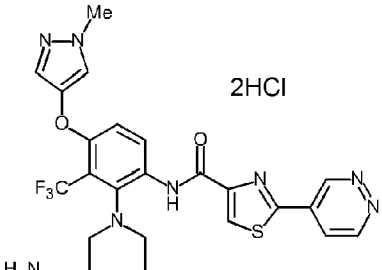
5 [Tabla 7-1]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
1		5	

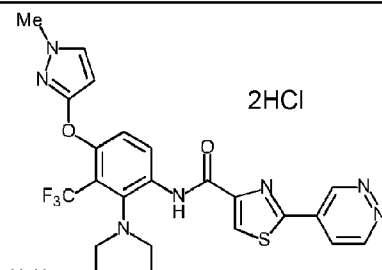
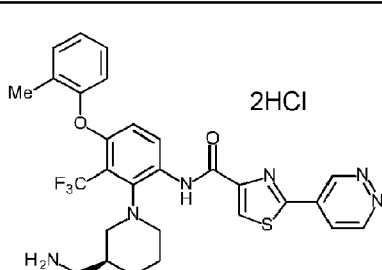
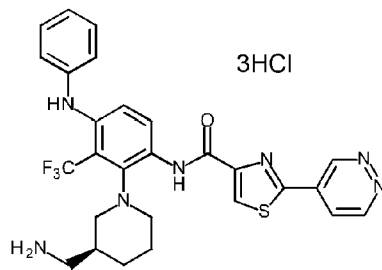
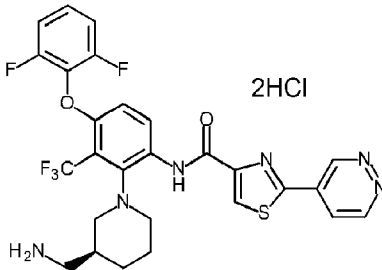
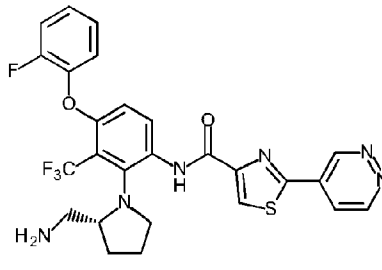
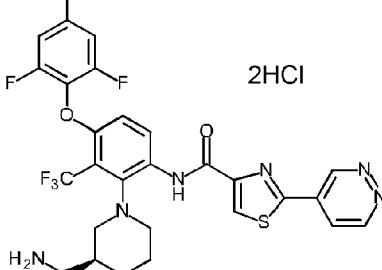
2		6	
3		7	
4		8	

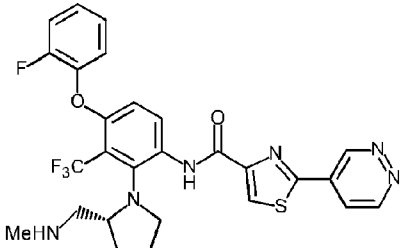
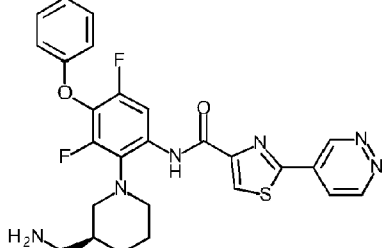
[Tabla 7-2]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
9		13	 2HCl
10	 HCl	14	 2HCl

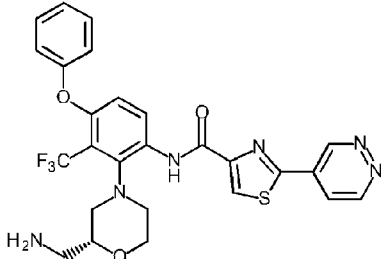
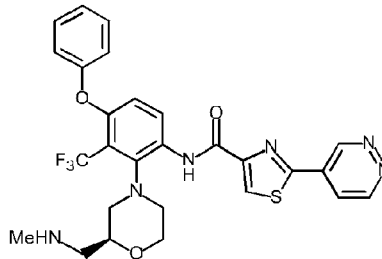
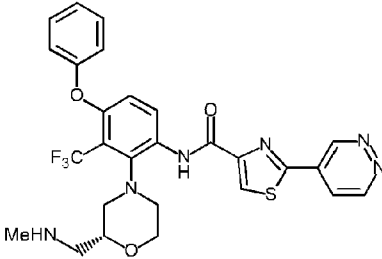
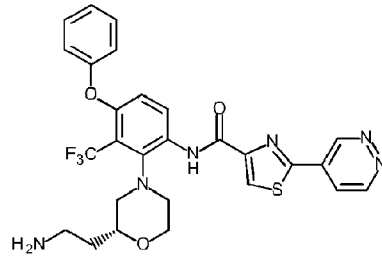
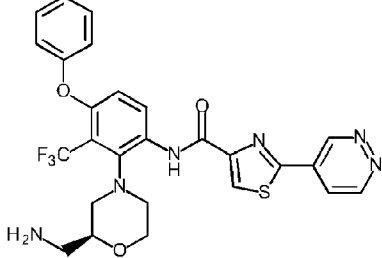
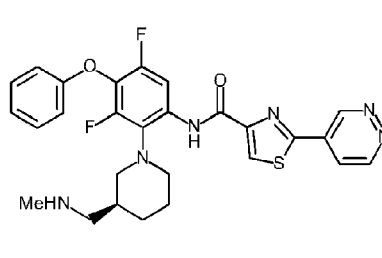
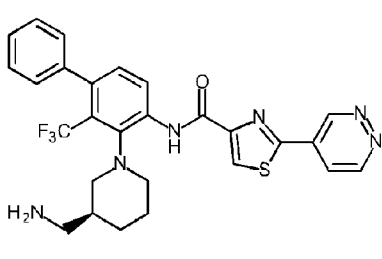
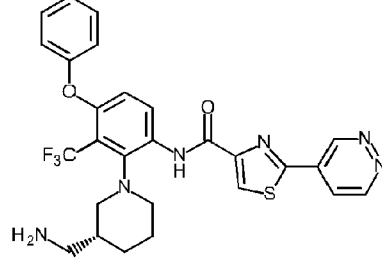
11		15	
12		16	

[Tabla 7-3]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
17		21	
18		22	
19		23	

20		24	
----	---	----	--

[Tabla 7-4]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

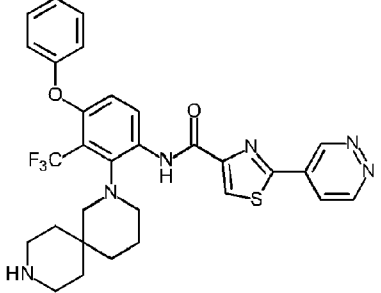
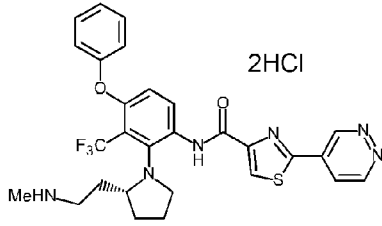
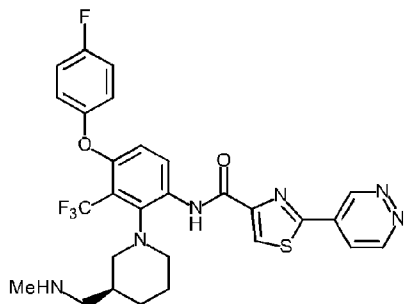
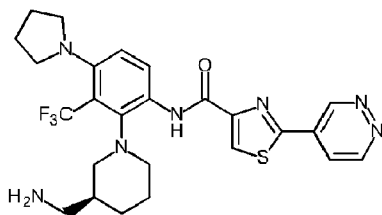
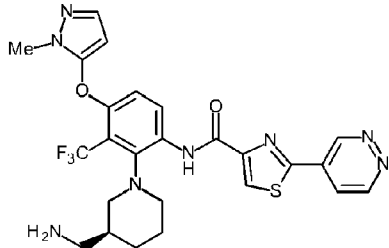
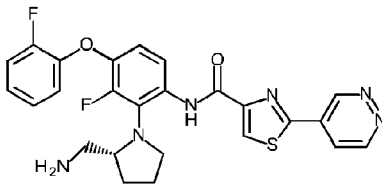
5 [Tabla 7-5]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
-----	-------	-----	-------

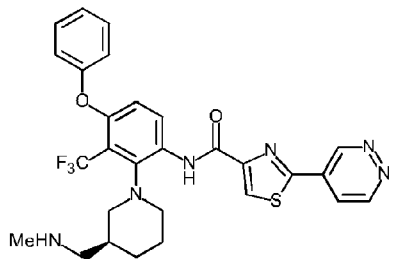
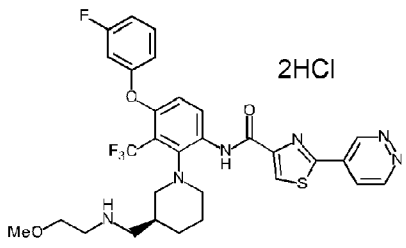
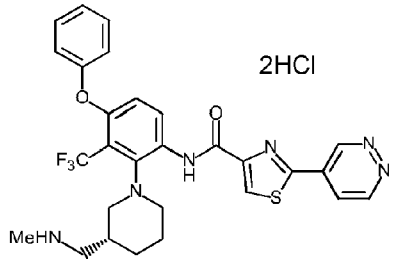
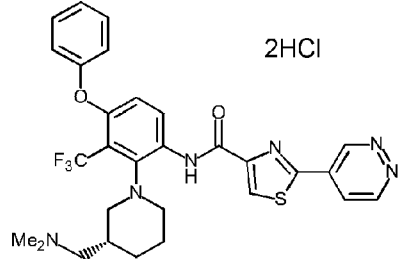
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

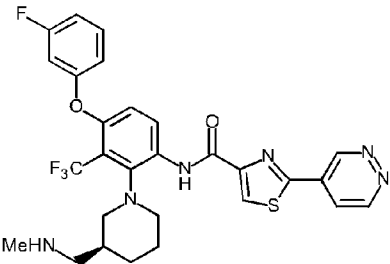
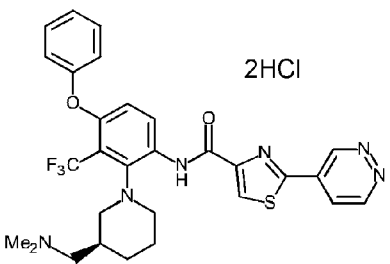
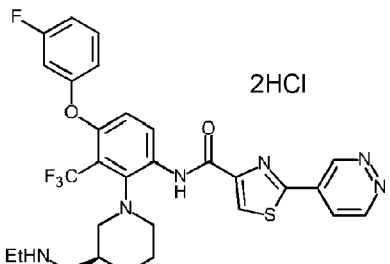
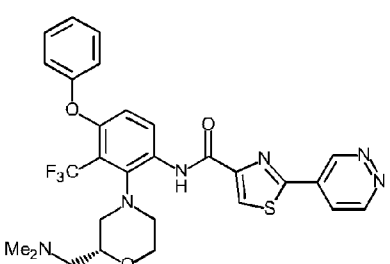
[Tabla 7-6]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
41		45	

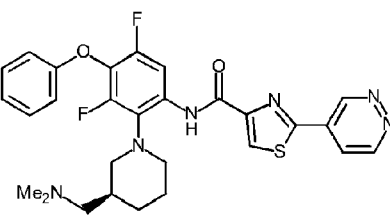
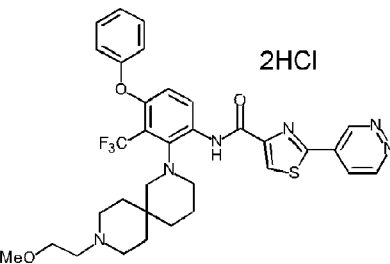
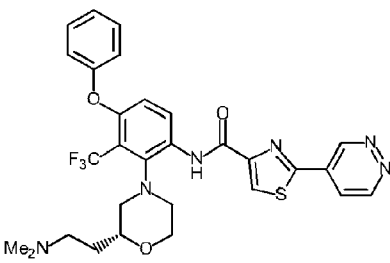
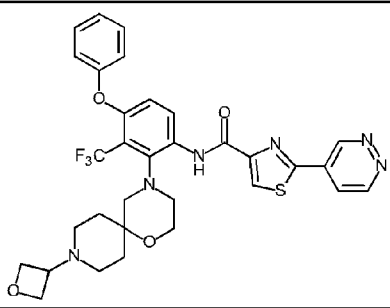
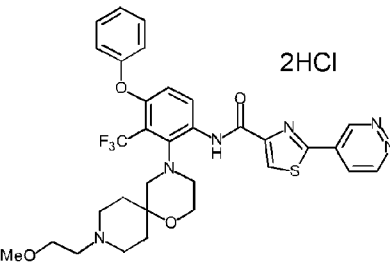
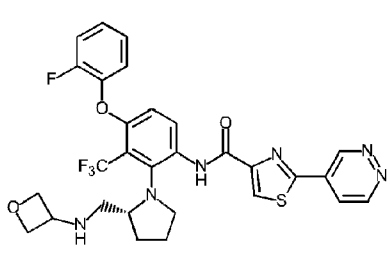
42		46	
43		47	
44		48	

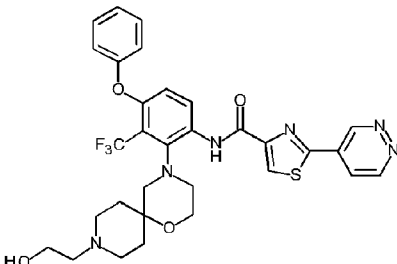
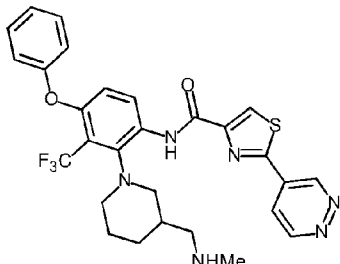
[Tabla 7-7]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
49		53	
50		54	

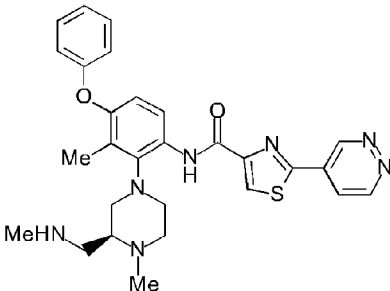
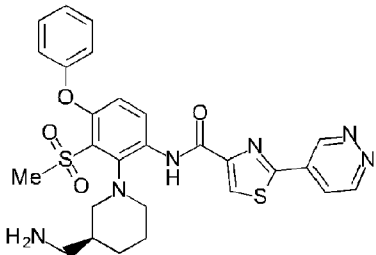
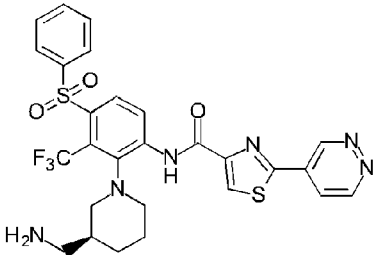
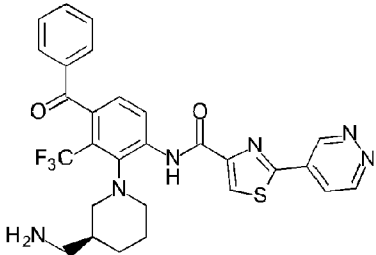
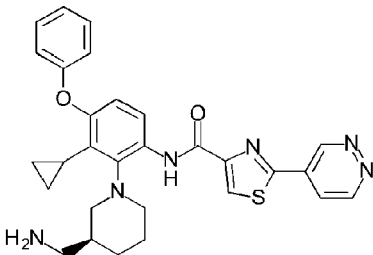
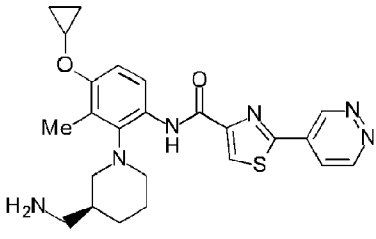
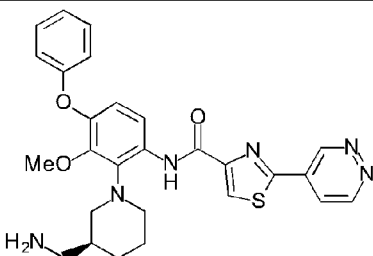
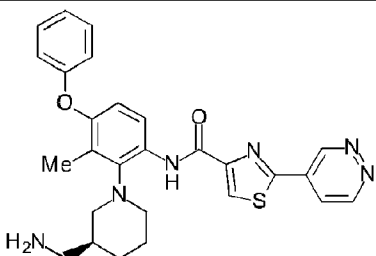
51		55	
52		56	

[Tabla 7-8]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
57		61	
58		62	
59		63	

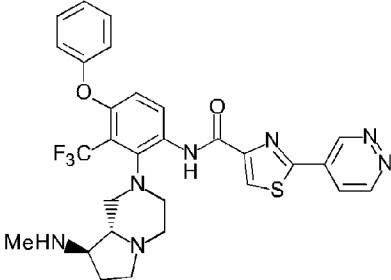
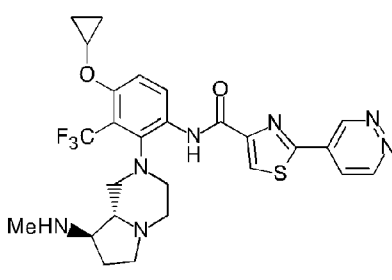
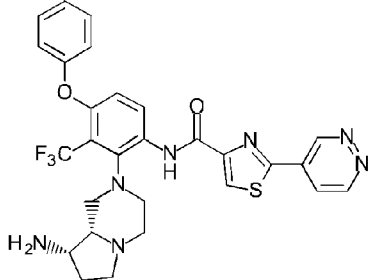
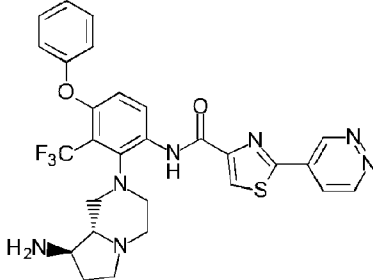
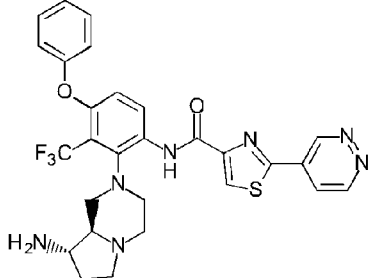
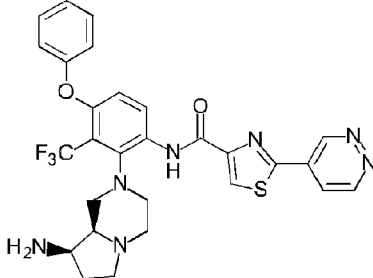
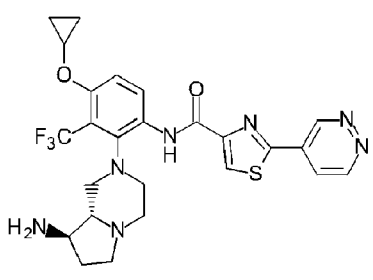
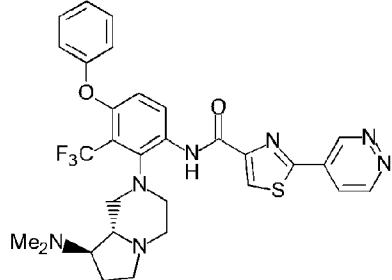
60		64	
----	---	----	--

[Tabla 7-9]

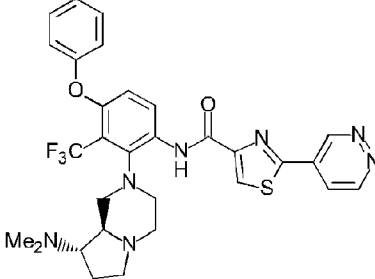
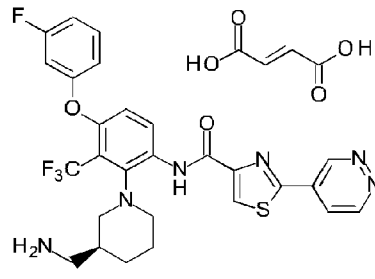
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

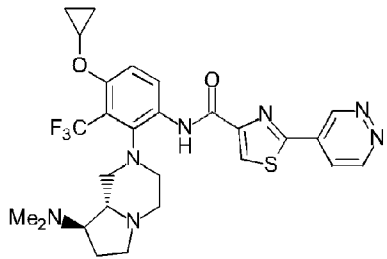
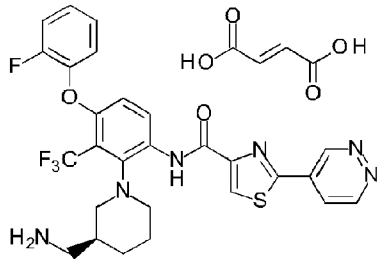
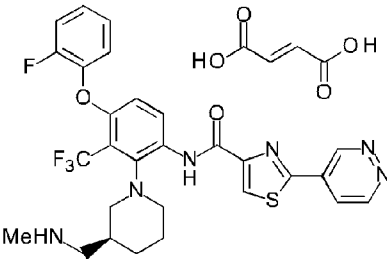
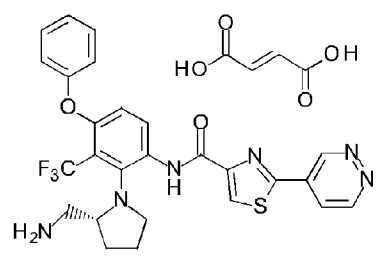
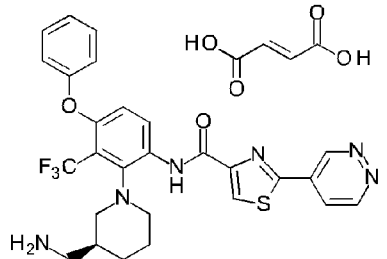
5 [Tabla 7-10]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
-----	-------	-----	-------

73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

[Tabla 7-11]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
81		85	

82		86	
83		87	
84			

[Tabla 8-1]

Ej.	Sin.	DAT
1	1	ESI+: 611,4
2	1	ESI+: 604,2
3	1	ESI+: 568,1
4	1	ESI+: 532,3
5	1	ESI+: 536,2
6	6	ESI+: 584,2
7	6	ESI+: 569,4
8	6	ESI+: 570,4
9	9	ESI+: 555,3 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,03-1,24 (1H, m), 1,69-1,89 (1H, m), 1,96-2,16 (3H, m), 2,37-2,59 (2H, m), 2,72 (1H, t), 2,92-3,07 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 6,93-7,44 (6H, m), 8,19-8,86 (3H, m), 9,47-10,63 (3H, m)
10	9	ESI+: 587,4 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,09-1,29 (1H, m), 1,61-2,12 (3H, m), 2,37-2,47 (4H, m), 2,65-2,90 (3H, m), 2,99-3,04 (2H, m), 3,22-3,30 (1H, m), 6,98-7,45 (5H, m), 8,16-8,91 (5H, m), 9,52-10,50 (3H, m)
11	9	ESI+: 573,4 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,02-1,16 (1H, m), 1,70-2,16 (4H, m), 2,34-2,76 (3H, m), 2,94-3,06 (2H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 6,74-7,46 (5H, m), 8,19-8,90 (3H, m), 9,46-10,70 (3H, m)
12	9	ESI+: 597,3
13	9	ESI+: 519,3
14	9	ESI+: 533,4
15	9	ESI+: 547,4
16	9	ESI+: 559,3

ES 2 995 459 T3

17	9	ESI+: 559,3
18	9	ESI+: 554,2
19	9	ESI+: 559,2
20	9	ESI+: 573,3
21	9	ESI+: 569,4
22	9	ESI+: 591,3
23	9	ESI+: 609,4

[Tabla 8-2]

Ej.	Sin.	DAT
24	9	ESI+: 523,4
25	9	ESI+: 557,4
26	9	ESI+: 571,4
27	9	ESI+: 557,4
28	9	ESI+: 539,4
29	9	ESI+: 571,2
30	9	ESI+: 571,2
31	9	ESI+: 537,2
32	9	ESI+: 555,3
33	9	ESI+: 573,4 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,02-1,20 (1H, m), 1,71-1,88 (1H, m), 1,96-2,17 (3H, m), 2,36-2,65 (2H, m), 2,73 (1H, t), 2,93-3,08 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 6,95-7,45 (5H, m), 8,18-8,84 (3H, m), 9,43-10,61 (3H, m)
34	9	ESI+: 541,2 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,96-2,17 (4H, m), 2,43-2,60 (2H, m), 3,04 (1H, s), 3,42-3,52 (2H, m), 7,00-7,04 (2H, m), 7,06 (1H, d), 7,12-7,19 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 8,18-8,24 (1H, m), 8,56-8,64 (1H, m), 8,79 (1H, s), 9,47-9,50 (1H, m), 9,81-9,84 (1H, m)
35	9	ESI+: 589,3, 591,4
36	9	ESI+: 603,4, 605,3
37	9	ESI+: 555,4
38	9	ESI+: 580,2
39	9	ESI+: 556,2
40	9	ESI+: 589,2, 591,2
41	9	ESI+: 573,3
42	9	ESI+: 595,4
43	9	ESI+: 587,3
44	9	ESI+: 559,4
45	9	ESI+: 555,4
46	9	ESI+: 569,4
47	9	ESI+: 532,4
48	9	ESI+: 509,2

5 [Tabla 8-3]

Ej.	Sin.	DAT
49	49	ESI+: 569,3

ES 2 995 459 T3

50	49	ESI+: 569,3
51	49	ESI+: 587,2
52	49	ESI+: 601,2
53	49	ESI+: 631,2
54	54	ESI+: 583,4
55	54	ESI+: 583,3
56	54	ESI+: 585,4
57	54	ESI+: 551,3
58	54	ESI+: 599,4
59	59	ESI+: 655,4 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,69-1,92 (2H, m), 1,99-2,22 (1H, m), 2,30-2,41 (1H, m), 2,83-3,41 (13H, m), 3,55-3,99 (4H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,14-7,20 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 8,24 (1H, d), 8,29-8,34 (1H, m), 8,82-8,83 (1H, m), 9,47-9,52 (1H, m), 9,90-9,96 (1H, m), 10,03-10,13 (2H, m)
60	59	ESI+: 641,4
61	59	ESI+: 653,4
62	62	ESI+: 653,4
63	63	ESI+: 615,2
64	64	ESI+: 569,3

[Tabla 8-4]

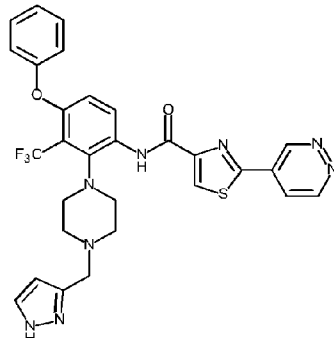
Ej.	Sin.	DAT
65	6	ESI+: 530,3
66	9	ESI+: 603,3
67	9	ESI+: 527,3
68	9	ESI+: 517,3
69	9	ESI+: 565,2
70	9	ESI+: 567,0
71	9	ESI+: 465,2
72	9	ESI+: 501,3
73	9	ESI+: 596,5
74	9	ESI+: 582,4
75	9	ESI+: 582,3
76	9	ESI+: 546,4
77	9	ESI+: 560,3
78	78	ESI+: 582,3 RMN DMSO-d6 (400 MHz): 1,25-1,34 (1H, m), 1,75-2,49 (6H, m), 2,87-3,58 (7H, m), 6,91-7,16 (4H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 8,30-8,40 (1H, m), 8,51-8,74 (1H, m), 8,82 (1H, s), 9,41-9,50 (1H, m), 9,94-9,96 (1H, m), 10,13-10,40 (1H, m)
79	78	ESI+: 582,3
80	54	ESI+: 610,4 RMN DMSO-d6 (400 MHz): 1,56-1,77 (2H, m), 1,96-2,35 (8H, m), 2,50-2,67 (2H, m), 2,89-3,63 (6H, m), 6,94-7,18 (4H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 8,29-8,40 (1H, m), 8,50-8,69 (1H, m), 8,83-8,84 (1H, m), 9,43-9,49 (1H, m), 9,95-9,96 (1H, m), 10,15-10,39 (1H, m)
81	54	ESI+: 610,3
82	54	ESI+: 574,4

83	83	ESI+: 587,3 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,11-1,26 (1H, m), 1,54-2,12 (3H, m), 2,25-2,45 (4H, m), 2,55-2,84 (3H, m), 2,93-3,30 (3H, m), 6,30 (2H, s), 6,95-7,46 (5H, m), 8,15-8,85 (3H, m), 9,48-10,54 (3H, m) 2 θ (°) = 7,2, 8,8, 10,4, 10,7, 14,4, 15,1, 20,0, 21,7, 24,0, 26,7
----	----	--

[Tabla 8-5]

Ej.	Sín.	DAT
84	84	ESI+: 555,4 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,09-1,27 (1H, m), 1,54-2,38 (4H, m), 2,61-2,86 (3H, m), 2,93-3,30 (3H, m), 6,34 (2H, s), 6,94-7,44 (6H, m), 8,18-8,85 (3H, m), 9,47-10,60 (3H, m) 2 θ (°) = 5,4, 9,2, 10,4, 12,0, 14,1, 14,9, 16,4, 21,2, 23,7, 26,3
85	84	ESI+: 573,3 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,13-1,28 (1H, m), 1,55-2,40 (4H, m), 2,61-2,88 (3H, m), 2,93-3,33 (3H, m), 6,33 (2H, s), 6,75-7,46 (5H, m), 8,17-8,89 (3H, m), 9,48-10,63 (3H, m) 2 θ (°) = 9,3, 9,6, 10,4, 12,0, 13,9, 14,2, 15,2, 16,4, 22,4, 23,8
86	84	ESI+: 573,3 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,09-1,29 (1H, m), 1,53-2,41 (4H, m), 2,61-2,86 (3H, m), 2,93-3,30 (3H, m), 6,33 (2H, s), 6,95-7,46 (5H, m), 8,16-8,87 (3H, m), 9,46-10,60 (3H, m) 2 θ (°) = 9,3, 10,4, 12,1, 14,2, 14,9, 16,5, 18,0, 18,9, 23,9, 26,6
87	84	ESI+: 541,3 RMN DMSO-d6 (500 MHz): 1,92-2,30 (4H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,05 (1H, s a), 3,47 (1H, s a), 3,62 (1H, s a), 6,41 (2H, s), 7,01-7,05 (2H, m), 7,06-7,14 (1H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 8,18-8,25 (1H, m), 8,67-8,80 (1H, m), 8,81 (1H, s), 9,45-9,54 (1H, m), 9,78-9,86 (1H, m) 2 θ (°) = 6,2, 6,6, 11,0, 13,3, 15,9, 16,6, 17,9, 19,7, 20,3, 25,4

5 [Tabla 9]

Ejemplo de referencia	Estr.	DAT
1		ESI+: 607,4

Aplicabilidad industrial

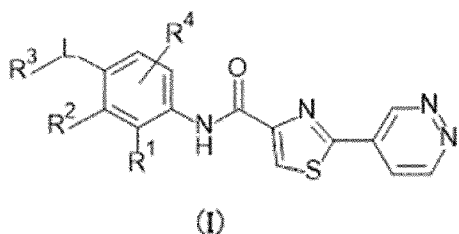
- 10 El compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como inhibidor de DGK ξ , y puede usarse como principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

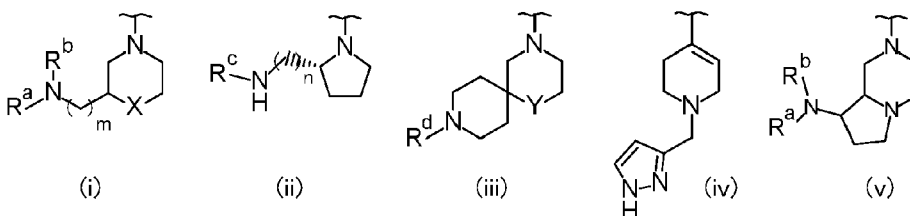
[Fórmula química 1]



o sal del mismo, en donde

R¹ es un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) (iv) o (v):

[Fórmula química 2]



R² es un alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), metanosulfonilo, un halo-alquilo C₁₋₆ o un halógeno,

R³ es i) un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), un -O-(halo-alquilo C₁₋₆), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, ii) un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, iii) un piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆, un halo-alquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₅, un -O-(alquilo C₁₋₆), un -O-(halo-alquilo C₁₋₆), ciano, nitro, metanosulfonilo y un halógeno, iv) un pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno, o v) un pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆,

R⁴ es H o F,

L es un enlace, CO, SO₂, O o NH,

X es CH₂, O o N-metilo,

Y es CH₂ u O,

R^a es H o metilo,

R^b es H, metilo, etilo o -(CH₂)₂O-CH₃,

R^c es H, metilo u oxetanilo,

R^d es H, metilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂O-CH₃ u oxetanilo,

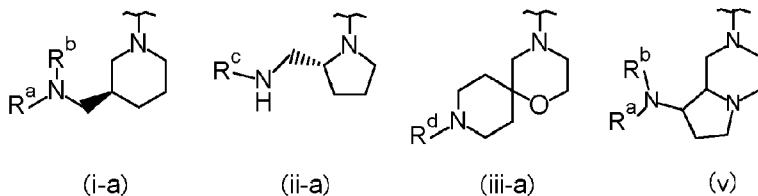
m es 1 ó 2, y

n es 1 ó 2.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en donde R² es un halo-alquilo C₁₋₆ o un halógeno, L es un enlace, O o NH, X es CH₂ o N-metilo, R^c es H o metilo, m es 1.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en donde R¹ es un grupo de fórmula (i-a), (ii-a), (iii-a) o (v):

[Fórmula química 3]



4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, en donde R³ es un fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ y un halógeno; o un cicloalquilo C₃₋₅.

5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4, en donde R² es CF₃, R⁴ es H, R^b es H o metilo, y R^c es H.

6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(3-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[9-(2-metoxietil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(2-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{2-[(8R,8aS)-8-aminoheptahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida; y

N-{2-[(8R,8aS)-8-(dimetilamino)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.

7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto o una sal del mismo se selecciona del grupo que consiste en:

mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(3-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(2-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida; y

mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.

8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es un inhibidor de DGK ξ .

9. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, que es N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
- 5 10. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
11. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, que es N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(3-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
- 10 12. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(3-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
- 15 13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, que es N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(2-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
14. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(3S)-3-(aminometil)piperidin-1-il]-4-(2-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
- 20 15. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, que es N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
- 25 16. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-[4-(2-fluorofenoxi)-2-[(3S)-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
17. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, que es N-{2-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
- 30 18. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es mono[(2E)-but-2-enodioato] de N-{2-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil}-2-(piridazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.
19. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-18.
- 35 20. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o composición farmacéutica según la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de cáncer relacionado con la activación de células inmunitarias o cáncer que tiene resistencia a la terapia con anticuerpo anti-PD-1 / anticuerpo anti-PD-L1.