

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 620**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2017 PCT/EP2017/064672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2017 WO17216293**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2017 E 17729500 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3472147**

54 Título: **Derivados de azabencimidazol como inhibidores de pi3k beta**

30 Prioridad:

**16.06.2016 EP 16174712**

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

**13.04.2021**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse , BE**

72 Inventor/es:

**PILATTE, ISABELLE, NOËLLE, CONSTANCE;  
QUEROLLE, OLIVIER, ALEXIS, GEORGES;  
ANGIBAUD, PATRICK, RENÉ;  
BERTHELOT, DIDIER, JEAN-CLAUDE;  
COUPA, SOPHIE;  
DEMESTRE, CHRISTOPHE, GABRIEL, MARCEL;  
MEERPOEL, LIEVEN;  
MERCEY, GUILLAUME, JEAN, MAURICE;  
MEVELLEC, LAURENCE, ANNE;  
MEYER, CHRISTOPHE;  
PASQUIER, ELISABETH, THÉRÈSE, JEANNE y  
PONCELET, VIRGINIE, SOPHIE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 818 620 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de azabencimidazol como inhibidores de pi3k beta

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de azabencimidazol útiles como inhibidores de PI3K $\beta$ . La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, así como también al uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

10 Existen tres clases de fosfoinositida-3-quinasas (PI3Ks): clase I, clase II y clase III. Las PI3K de clase I son las más asociadas con el cáncer humano [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Las fosfoinositida-3-cinasas de clase I (PI3K) se dividen en 2 subclases: PI3K de clase I<sub>A</sub>, compuesta de una subunidad catalítica p110 (p110a, p110b o p110d) y una subunidad reguladora p85 (p85a, p55a y p50a, p85b o p55g), y PI3K de clase I<sub>B</sub> representada por la subunidad catalítica p110g y las subunidades reguladoras p101 y p84 [B. Vanhaesebroeck y M.D. Waterfield (1999) *Experimental Cell Research.*, 253, 239-254]. Las PI3K de clase I<sub>A</sub> se activan en una diversidad de tumores sólidos y no sólidos a través de la mutación o delección del supresor tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) o en el caso de p110a activando mutaciones [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Las PI3K también se pueden activar por receptores tirosina cinasa (RTK); p110b puede activarse por receptores acoplados a proteína G [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Una vez activadas, las fosfoinositida-3-cinasas catalizan la fosforilación de 4,5-difosfato de fosfatidilo, lo que conduce a la generación de fosfatidilo, 3, 4, 5-trifosfato (PIP3) [Zhao L., Vogt P. K.(2008) *Oncogene* 27, 5486–5496]. PTEN antagoniza la actividad de las PI3K a través de la desfosforilación de PIP3 [Myers M. P., Pass I., Batty I. H., Van der Kaay J., Stolarov J. P., Hemmings B. A., Wigler M. H., Downes C. P., Tonks N. K.(1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 13513–13518]. El PIP3 generado por la activación de PI3K o sostenido por la inactivación de PTEN se une a un subconjunto de dominios de unión a lípidos en dianas aguas abajo tales como el dominio de homología a pleckstrina del oncogen Akt, recluyéndolo así a la membrana plasmática [Stokoe D., Stephens L. R., Copeland T., Gaffney P. R., Reese C. B., Painter G. F., Holmes A. B., McCormick F., Hawkins P. T. (1997) *Science* 277, 567–570]. Una vez en la membrana plasmática, Akt fosforila varias moléculas efectoras que participan en numerosos procesos biológicamente relevantes, tales como el metabolismo, la diferenciación, la proliferación, la longevidad y la apoptosis [D. R. Calnan y A. Brunet (2008) *Oncogene* 27; 2276].

30 Varios estudios sugieren un papel clave para p110b en tumores deficientes en PTEN. Por ejemplo, el knockout genético de p110b, pero no de p110a, es capaz de bloquear la formación de tumores y la activación de Akt provocada por la pérdida de Pten en la próstata anterior en un modelo de ratón [Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, Lee SH, Zhang J, Signoretti S, Loda M, Roberts TM, Zhao JJ. *Nature* 2008; 454:776–9]. Además, otros estudios han demostrado que un subconjunto de líneas celulares tumorales humanas deficientes en PTEN es sensible a la inactivación de p110b en lugar de p110a [Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, deBeaumont R, Stegmeier F, Yao YM, Lengauer C (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)*; 105 13057]. La deficiencia de PTEN ya sea por inactivación genética o expresión reducida ocurre con frecuencia en cánceres humanos tales como GBM, cáncer de endometrio, pulmón, mama y cáncer de próstata, entre otros [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075].

40 Estos estudios sugieren que el tratamiento del cáncer deficiente en PTEN con agentes que inhiben p110b puede ser terapéuticamente beneficioso. Además de su papel en el cáncer, p110b puede ser una diana para la terapia antitrombótica. Se ha informado en modelos de ratón que la inhibición de PI3K $\beta$  puede prevenir los contactos de adhesión estable de integrina  $\alpha_{IIb}\beta_3$  que eliminan la formación de trombos oclusivos sin prolongar el tiempo de sangrado [S. P. Jackson *et al.* (2005) *Nature Medicine.*, 11, 507-514].

45 Además de ello, la vía fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K)/AKT es frecuentemente activada durante el progreso del cáncer de próstata (PCa) a través de la pérdida o mutación del gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). Después de la vía del receptor de andrógeno (AR), es el segundo impulsor principal del crecimiento de PCa. La combinación con terapia hormonal mejoró la eficacia de agentes dirigidos a PI3K/AKT en modelos de PCa PTEN-negativos. La regulación ascendente de los genes dirigidos a AR tras la inhibición de PI3K/AKT sugiere una interferencia compensatoria entre las rutas de PI3K-AR que, para un tratamiento de eficacia óptima, podría requerir el codireccionamiento del eje AR [Marques RB, et al., High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/AKT Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models. *Eur Urol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]. Por lo tanto, inhibidores de PI3K $\beta$  pueden ser combinados ventajosamente con terapias anti-andrógenos, incluyendo antagonistas de receptores de andrógenos e inhibidores de la biosíntesis de andrógenos en cánceres de próstata PTEN-negativos.

55 El documento WO 2012/116237 describe entidades heterocíclicas que modulan la actividad de PI3 quinasa.

El documento WO 2011/123751 describe compuestos heterocíclicos como inhibidores selectivos de la actividad de PI3K.

El documento WO 2011/022439 describe entidades heterocíclicas que modulan la actividad de PI3 quinasa.

El documento WO 2008/014219 describe derivados de tiozolidinadiona en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento WO 2013/028263 se refiere a derivados de pirazolopirimidina en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento WO 2012/047538 se refiere a derivados de bencimidazol en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

5 El documento WO 2013/095761 se refiere a derivados de imidazopiridina en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento US 2013/0157977 se refiere a derivados de ácido bencimidazol-borónico en calidad de inhibidores de PI3 quinasa.

El documento WO 2009/021083 describe derivados de quinoxalina como inhibidores de PI3 cinasa.

El documento WO 2007/103756 describe la preparación de tiazolonas para su uso como inhibidores de PI3 cinasa.

10 El documento WO 2011/041399 describe bencimidazolil(morfolinil)purinas y compuestos relacionados como inhibidores de PI3Kδ y su preparación y uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por PI3K.

El documento WO 2009/088990 describe la preparación de pirazolopirimidinas y otros compuestos heterocíclicos como moduladores de PI3 cinasa terapéuticos.

15 Translate new: page 3/3 line insert on Line 13 Euna Yoo, et al., *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol 11(38), 1.1 2013 págs. 6526-6545 describen derivados de azabencimidazol similares a los de la presente que, sin embargo, se refieren a agentes agonistas de TLR7 en lugar los inhibidores de PI3K beta de la presente.

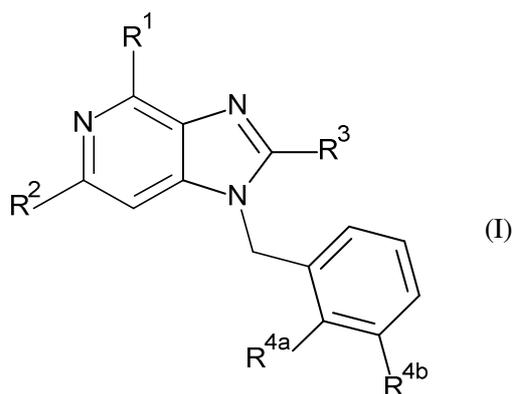
Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de nuevos inhibidores de PI3Kβ quinasa, abriendo con ello nuevas avenidas para el tratamiento o la prevención del cáncer, en particular cánceres deficientes en PTEN, más en particular cáncer de próstata. Por consiguiente, proporcionar tales compuestos es un objeto de la presente invención.

20 Sumario de la invención

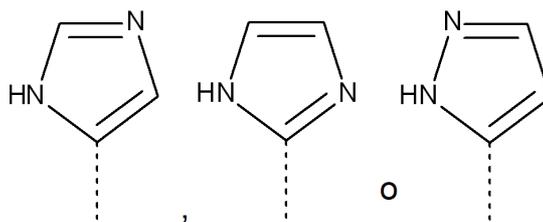
Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PI3Kβ. Los compuestos de acuerdo con la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de enfermedades tales como el cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo

25 multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares.

Esta invención concierne a compuestos de Fórmula (I)

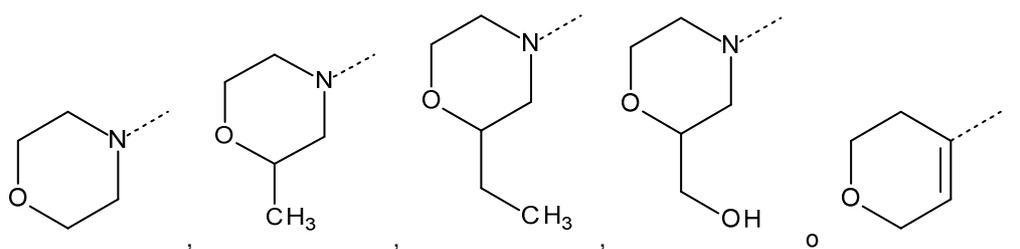


sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde



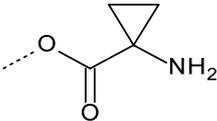
R<sup>1</sup> representa hidrógeno, -C(=O)OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, ;

R<sup>2</sup> representa



5 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

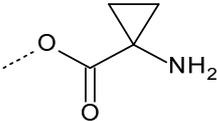
-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, , -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1</sup>,

10 -O-C(=O)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>;

R<sup>4</sup> representa Het<sup>1</sup>, fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,  o -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

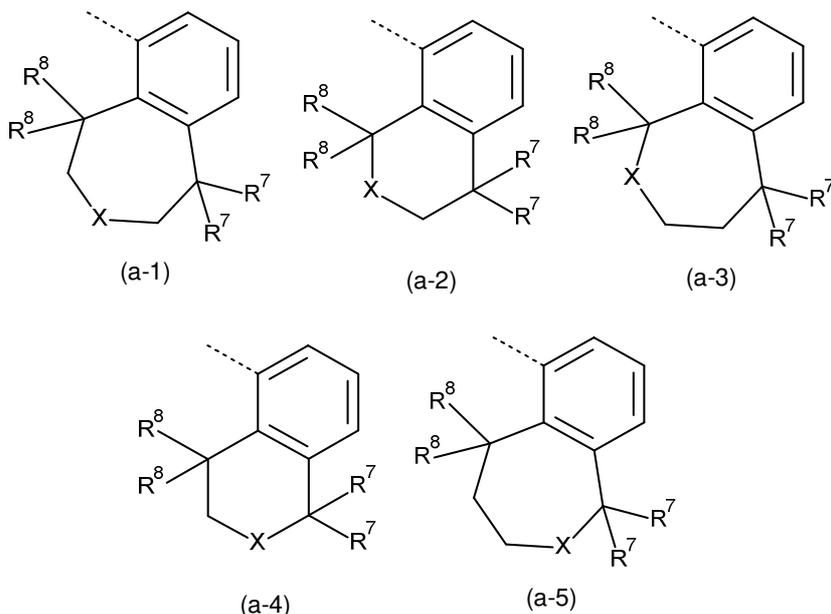
15 Ar representa fenilo, opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, Het<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH,

-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y Het<sup>a</sup>;

R<sup>4b</sup> representa hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

20 o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5):



X representa -NH-, -O-, -N(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxialquilC<sub>1-3</sub>)-;

ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; o ambos sustituyentes R<sup>7</sup> se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

5

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o ambos sustituyentes R<sup>8</sup> se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un -OH;

10 R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un -OH;

Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquilC<sub>1-4</sub>oxi, fluoro, ciano y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

15

Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

20

cada uno de los Het<sup>a</sup>, independientemente, representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub>sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo B;

25

el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente entre O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo o con un sustituyente hidroxilo;

30

p representa 1 o 2;

y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención también afecta a métodos para preparar la preparación de compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5 Se encontró que los compuestos de la presente invención inhiben PI3K $\beta$  per se o pueden sufrir un metabolismo en una forma (más) activa in vivo (profármacos), y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades tales como cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares.

10 A la vista de la farmacología antes mencionada de los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para uso como un medicamento.

En particular, los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento del cáncer.

15 La presente invención concierne también al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K $\beta$ , para el tratamiento o la prevención de cáncer.

20 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, se definen más detalladamente diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de esta forma puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

#### Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados se deben interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique lo contrario.

25 Cuando cualquier variable ocurra más de una vez en cualquier componente o en cualquier fórmula (por ejemplo la Fórmula (I)), su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los demás casos.

30 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, se pretende que indique que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución genere un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente resistente para superar un proceso de aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en forma de un agente terapéutico.

35 Cuando dos o más sustituyentes estén presentes en un resto, estos pueden, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, reemplazar hidrógenos en el mismo átomo o pueden reemplazar átomos de hidrógeno en átomos diferentes en el resto.

Resultará claro para la persona experta que, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto, un sustituyente en un grupo heterocíclico puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo.

40 El prefijo "C<sub>x-y</sub>" (en que x e y son números enteros), tal como se utilizan en esta memoria, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> contiene de 3 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

45 El término "halo", como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto.

50 El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, en donde n es un número que oscila entre 1 y 6. Los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa en el presente documento un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Así, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por lo tanto incluye, tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc-butilo*), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros y similares.

5 La expresión "alquilo C<sub>1-4</sub>", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> en la que n es un número comprendido entre 1 y 4. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferentemente desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en la presente. Cuando se utiliza en la presente un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener.

Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., *n*-butilo, *isobutilo* y *terc.*-butilo), y similares.

10 El término "alquilo C<sub>1-3</sub>" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, en donde n es un número que oscila entre 1 y 3. Grupos alquilo C<sub>1-3</sub> comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Grupos alquilo C<sub>1-3</sub> pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en esta memoria. Cuando se usa en esta memoria un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Alquilo C<sub>1-3</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, y similares.

En una realización, la expresión "al menos un heteroátomo" está restringida a "1, 2 o 3 heteroátomos", en una realización particular a "1 o 2 heteroátomos", en una realización más particular a "1 heteroátomo".

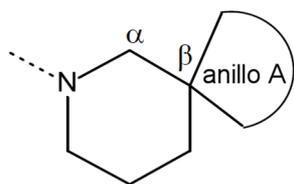
20 Un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N (tal como aparece, por ejemplo, en las definiciones de Het<sup>1</sup>, Het<sup>a</sup>, Anillo A y Anillo B); en una realización particular es un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; en una realización más particular, un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N.

25 Ejemplos de heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N, incluyen, pero no se limitan a azetidino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 1,1-dióxido-tietano, 1,1-dióxido-tiomorfolino, piperazino, dioxolano, oxazolidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, y similares.

Het<sup>1</sup> y Het<sup>a</sup> pueden estar unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono del anillo o heteroátomo del anillo, según sea apropiado, si no se especifica de otro modo.

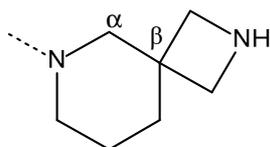
30 Resultará claro que cuando dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en la definición de Het<sup>1</sup> o Het<sup>a</sup> se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A o el Anillo B, respectivamente, se forma un resto espiro.

35 Por ejemplo, cuando Het<sup>1</sup> representa 1-piperidino, en donde dos sustituyentes en el átomo de carbono en posición β se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A, se forma el siguiente resto espiro:

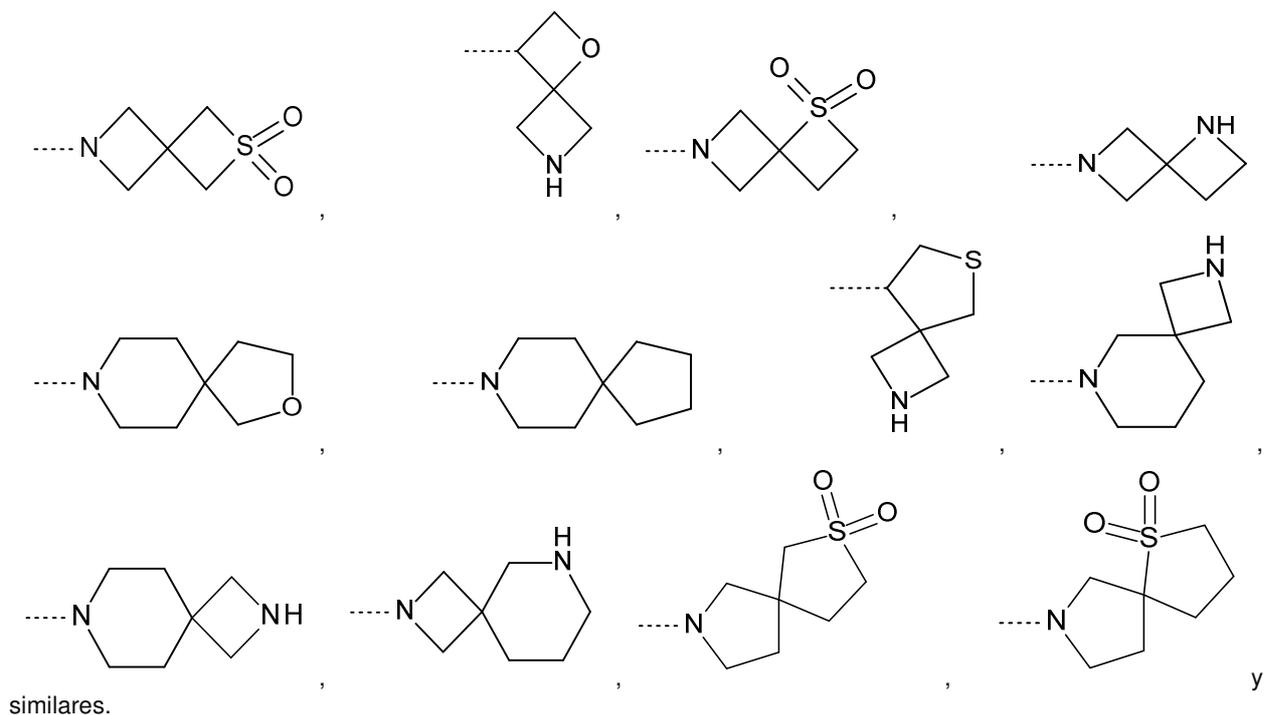


;

en particular, si en el ejemplo anterior el anillo A representa 3-azetidino, se forma el siguiente resto espiro:



Ejemplos de estos restos espiro incluyen, pero no se limitan a



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

Cuando uno de los sistemas de anillo esté sustituido con uno o más sustituyentes, esos sustituyentes pueden reemplazar, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto, cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o nitrógeno del sistema del anillo.

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

- 15 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activos que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

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

- 20 Se pretende que el término "tratamiento", como se utiliza en esta memoria, se refiera a todos los procesos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

La expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en esta memoria, pretende incluir los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

- 25 Tal como se utiliza en esta memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados sólo como líneas continuas y no como enlaces en cuña o en cuña con trazo discontinuo, o indicado de otra manera como que tienen una configuración particular (por ejemplo *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómeros posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

- 30 En lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria, la expresión "compuesto de Fórmula (I)" pretende incluir los estereoisómeros del mismo y las formas tautoméricas del mismo.

Los términos y expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" en lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria se utilizan de manera indistinta.

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

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

5 Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Todas las formas atropisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o la configuración Z. Sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y sus mezclas, siempre que sea químicamente posible.

15 Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y sus mezclas.

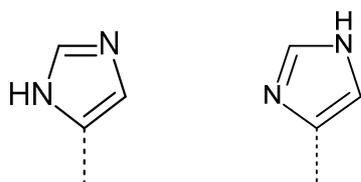
La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o

20 (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada.

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

30 Algunos de los compuestos de Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Estas formas, en la medida en que puedan existir, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se deduce que un compuesto sencillo puede existir tanto en su forma estereoisomérica como tautomérica.

Por ejemplo, resultará claro para la persona experta que cuando R<sup>1</sup> representa



También

está incluido en el alcance de la invención.

35 Para los usos terapéuticos, las sales de los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y los solvatos de los mismos, son aquellos en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

40 Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y sus solvatos sean capaces de formar. Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado de este tipo. Ácidos apropiados comprende, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; u ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cicláamico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. En cambio, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

Los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y los solvatos de estos que contengan un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma de sal se puede convertir, mediante tratamiento con un ácido, en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar, así como N-óxidos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de tales formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

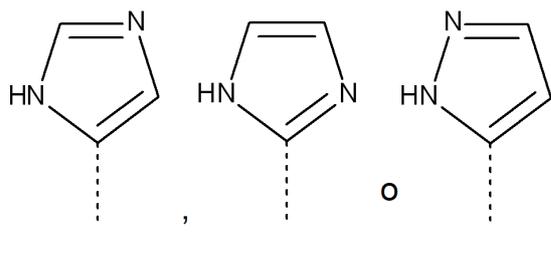
Los compuestos de la invención, tal como se preparan en los procedimientos descritos más adelante, se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar una de otra siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I), y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado a partir del grupo constituido por  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferentemente, el isótopo radiactivo se selecciona a partir del grupo constituido por  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ . Más preferiblemente, el isótopo radiactivo es  $^2\text{H}$ .

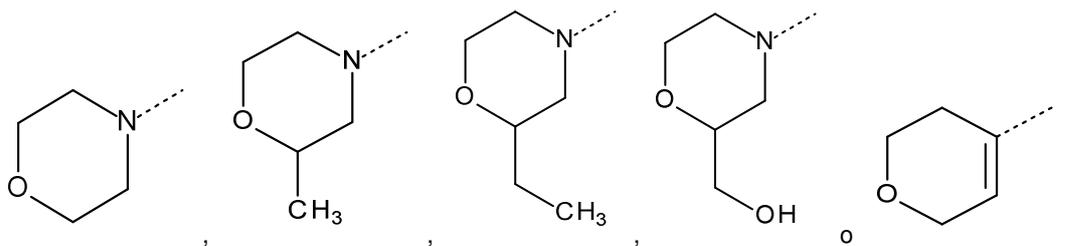
En particular, se pretende que los compuestos deuterados estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, -C(=O)OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>,

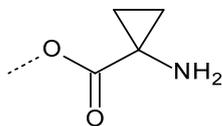


R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub>sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,  
 -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, , -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1</sup>,

5 -O-C(=O)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>;

R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, y

-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>4b</sup> representa hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

10 o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo de fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5);

X representa -NH-, -O-, -N(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxi alquil C<sub>1-3</sub>)-;

ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno;

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno;

15 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un -OH;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un -OH;

20 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquil C<sub>1-6</sub> -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>oxi, fluoro, ciano y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

25 Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

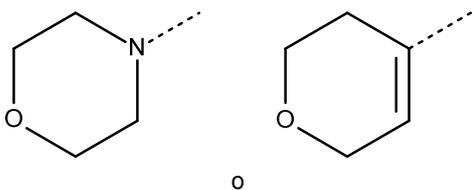
p representa 1 o 2;

y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

30 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa



35 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y Het<sup>1</sup>;

R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4b</sup> representa halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2);

5 X representa -N(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxi alquil C<sub>1-3</sub>)-;

ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno;

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno;

10 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

Anillo A representa ciclobutilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo;

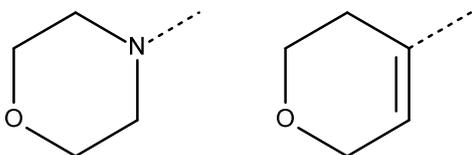
p representa 2;

15 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y Het<sup>1a</sup>;

R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4b</sup> representa halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25 o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2);

X representa -N(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxi alquil C<sub>1-3</sub>)-;

ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno;

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno;

30 Het<sup>1a</sup> está unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo y representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

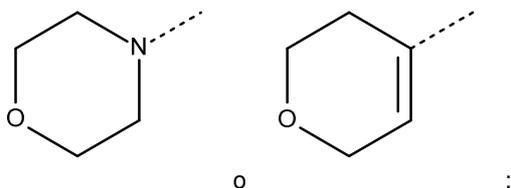
35 Anillo A representa ciclobutilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo;

p representa 2;

y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

- 5 (i) R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -NH<sub>2</sub>;  
 (ii) R<sup>2</sup> representa



(iii) R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y Het<sup>1</sup>;

(iv) R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>4b</sup> representa halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;  
 o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2);

(v) X representa -N(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxi alquil C<sub>1-3</sub>)-;

(vi) ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno;

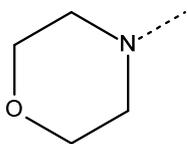
15 (vii) ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno;

(viii) Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

20 (ix) Anillo A representa ciclobutilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo;

(x) p representa 2.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de los otras realizaciones, en donde R<sup>1</sup> representa -NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> representa



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un -OH.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un Het<sup>1</sup>; en particular en donde Het<sup>1</sup> está unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo (Het<sup>1a</sup>).

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

5  $R^{4a}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-NR^5R^6$  y  $Het^a$ ;

$R^{4b}$  representa hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

10  $R^{4a}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $Het^a$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-OH$ ,

$-NR^5R^6$  y  $Het^a$ ;

$R^{4b}$  representa hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

$R^{4a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular  $R^{4a}$  representa metilo;

$R^{4b}$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en particular  $R^{4b}$  representa  $CF_3$ .

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

$R^{4a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular,  $R^{4a}$  representa metilo.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^{4a}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $Het^a$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en  $-OH$ ,  $-NR^5R^6$  y  $Het^a$ .

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

$R^{4b}$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en particular  $R^{4b}$  representa  $CF_3$ .

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

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son distintos de hidrógeno.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^{4a}$  and  $R^{4b}$  se toman juntos para formar, junto con el anillo fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5); en particular una estructura de Fórmula (a-2) o (a-4); más en particular una estructura de Fórmula (a-2).

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

45  $R^{4a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ,  $Het^a$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-NR^5R^6$  y  $Het^a$ ;

$R^{4b}$  representa hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2).

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

R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, Het<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y Het<sup>a</sup>;

R<sup>4b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, Het<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y Het<sup>a</sup>;

R<sup>4b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>.

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

R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, Het<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y Het<sup>a</sup>;

20 R<sup>4b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

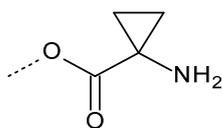
o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2).

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



30 -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>-Ar, y -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH.

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

35 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>q</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

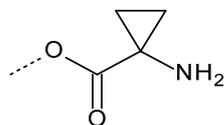
-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH y -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

R<sup>q</sup> representa -OH o -NH<sub>2</sub>.

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

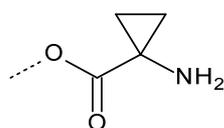
-NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, y -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

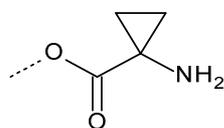
-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, y -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3</sup> representa -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>q</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

15 -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



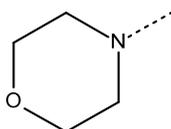
-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, y -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH.

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

20 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

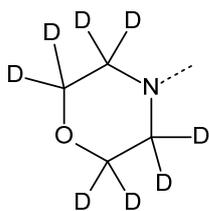
En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>2</sup> representa



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

R<sup>2</sup> representa

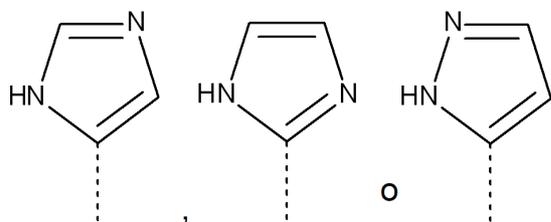


En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

5  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente  $-OH$ ; en particular  $R^3$  representa  $-CH_2-OH$ .

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

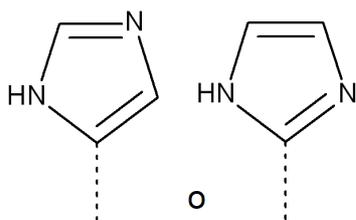
$R^1$  representa  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,



10

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

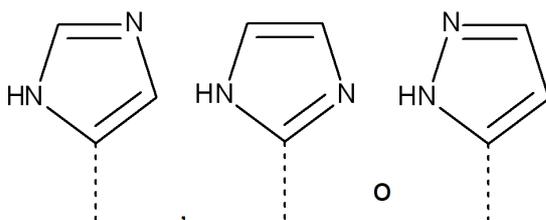
$R^1$  representa  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,



15

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

$R^1$  representa



20

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de los otras realizaciones, en donde R<sup>1</sup> representa -C(=O)OH, -C(=O)NH<sub>2</sub> o -NH<sub>2</sub>.

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

R<sup>1</sup> representa -C(=O)NH<sub>2</sub> o -NH<sub>2</sub>.

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

R<sup>1</sup> representa -NH<sub>2</sub>.

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

15 R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

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

R<sup>1</sup> representa distinto de hidrógeno.

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>q</sup> representa fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

25 -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub> o -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de los otras realizaciones, en donde R<sup>q</sup> representa -OH o -NH<sub>2</sub>; en particular en donde R<sup>q</sup> representa -NH<sub>2</sub>.

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

35 -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,

-C(=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH y -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

en particular, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH y -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

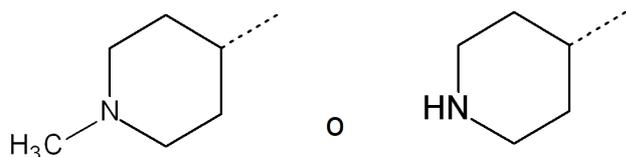
40 más en particular, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH;

incluso más en particular en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente -OH;

todavía más en particular en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>.

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

cada uno de los Het<sup>a</sup> independientemente representa



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

- 5 cada Het<sup>a</sup>, independientemente, representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un hidroxilo;

p representa 1 o 2.

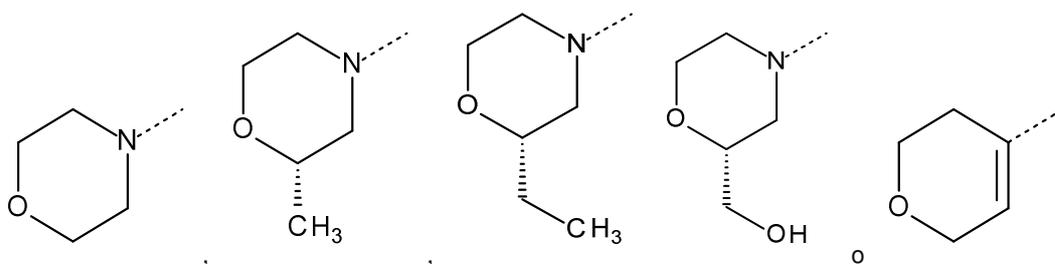
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno; y en donde ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno.

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

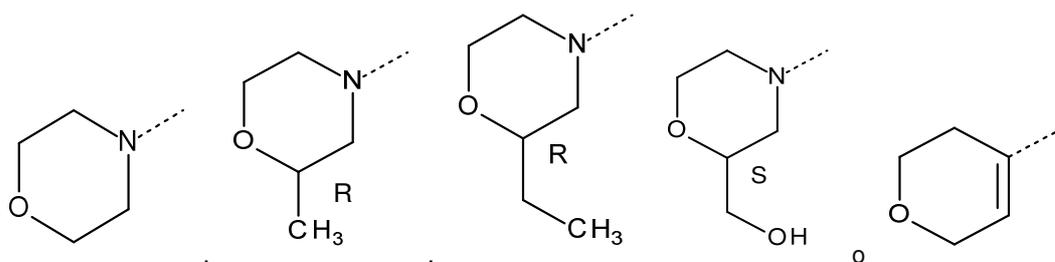
ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; y en donde

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>2</sup> representa



- 25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>2</sup> representa



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

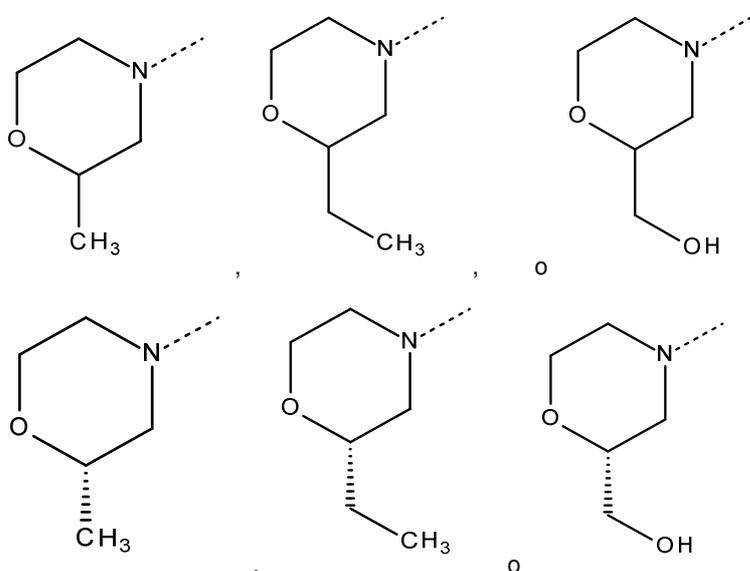
R<sup>2</sup> que representa



está limitado a

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

5 R<sup>2</sup> que representa



se limitan, respectivamente a

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het<sup>1a</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1b</sup>; o

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1b</sup>;

15 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, opcionalmente seleccionados del grupo que consiste en halo, -NH<sub>2</sub>,

20 alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxí y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un hidroxí; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

Het<sup>1a</sup> se define como Het<sup>1</sup>, con la condición, sin embargo, que Het<sup>1a</sup> esté siempre unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo;

Het<sup>1b</sup> se define como Het<sup>1</sup>, con la condición, sin embargo, que Het<sup>1b</sup> esté siempre unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de carbono del anillo.

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het<sup>1a</sup>, -O-C(=O)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1a</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1b</sup>;

-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1a</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1b</sup>;

5 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, opcionalmente seleccionados del grupo que consiste en halo, -NH<sub>2</sub>,

10 alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un hidroxil; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

Het<sup>1a</sup> se define como Het<sup>1</sup>, con la condición, sin embargo, que Het<sup>1a</sup> esté siempre unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo;

Het<sup>1b</sup> se define como Het<sup>1</sup>, con la condición, sin embargo, que Het<sup>1b</sup> esté siempre unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de carbono del anillo.

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

R<sup>1</sup> representa otra cosa que -C(=O)OH.

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>; o

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1</sup>.

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>; -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1</sup>.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het<sup>1</sup>, -O-C(=O)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>; o -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>.

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>.

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het<sup>1</sup> y -C(=O)-Het<sup>1</sup>;

en particular, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un Het<sup>1</sup>.

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>.

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se

menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente  $Het^1$ ; en particular,  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente  $Het^{1a}$ , en donde  $Het^{1a}$  se define como  $Het^1$ , con la condición, sin embargo, que  $Het^{1a}$  esté siempre unido a alquilo  $C_{1-4}$  a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Het^1$  representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de  $S(=O)_p$  y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-NH_2$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Het^1$  representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de  $S(=O)_p$  y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-NH_2$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un hidroxilo.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de  $S(=O)_p$  y N.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Anillo A representa ciclobutilo.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de  $S(=O)_p$  y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Het^1$  representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de  $S(=O)_p$  y N; y 2 sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, Anillo A.

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Het^1$  representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S,  $S(=O)_p$  y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-NH_2$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,

- 45  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-alquil C_{1-4}-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un hidroxilo.

- 50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Het^1$  representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S,  $S(=O)_p$  y N; p representa 2.

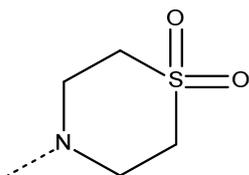
- 55 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Het^1$  representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un  $S(=O)_p$  y que contiene también un N; p representa 2.

- En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Het^1$  representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6

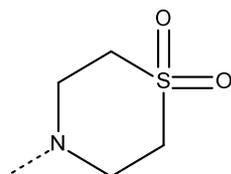
miembros que contiene un S(=O)<sub>p</sub> y que contiene también un N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil y alquilo C<sub>1-4</sub>sustituido con un hidroxil;

5 p representa 2.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het<sup>1</sup> representa

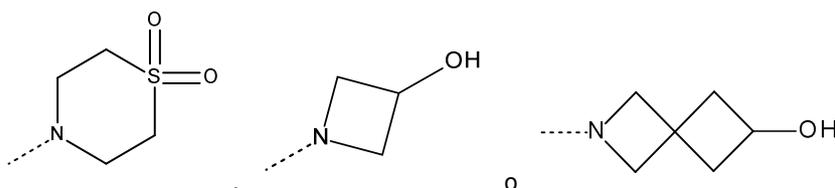


10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het<sup>1</sup> representa



15 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil y alquilo C<sub>1-4</sub>sustituido con un hidroxil; en particular, opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het<sup>1</sup> representa



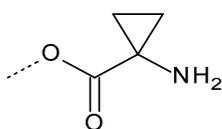
20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

25 -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,

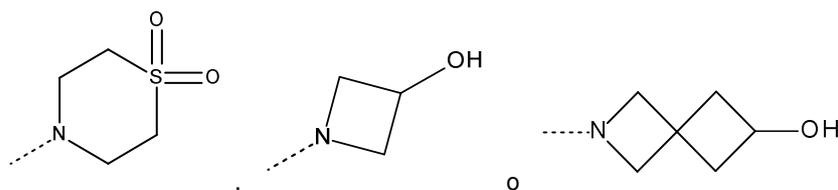
-(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,

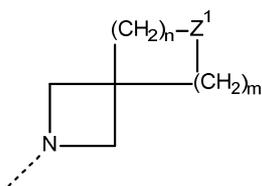
,-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1</sup> y -C(=O)-Het<sup>1</sup>;

y en donde Het<sup>1</sup> representa



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

5 Het<sup>1</sup> representa



Z<sup>1</sup> representa -NH-, -S-, -O- o -S(O)<sub>2</sub>-; en particular Z<sup>1</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>-;

n representa 0, 1 o 2;

m representa 1, 2 o 3; con la condición, sin embargo, de que m no tenga el valor 1 cuando n es 0.

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

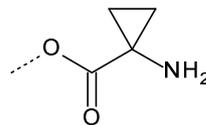
15 En una realización particular, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het<sup>1</sup> está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono (Het<sup>1b</sup>).

20 En una realización particular, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

25 -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,

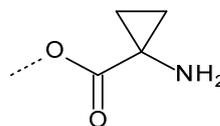
-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1</sup> y -C(=O)-Het<sup>1</sup>;

en donde Het<sup>1</sup> está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno (Het<sup>1a</sup>).

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

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>9</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquil C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,

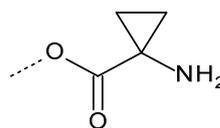
-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1</sup> y -C(=O)-Het<sup>1</sup>;

5 en donde Het<sup>1</sup> está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno (Het<sup>1a</sup>).

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

10 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>q</sup>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1b</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquil C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,



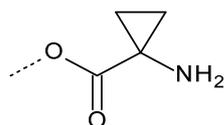
-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,

15 -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1a</sup>, -O-C(=O)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1a</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1b</sup>;

R<sup>q</sup> representa Het<sup>1a</sup>, fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,

o -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

20 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros  
25 se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

Het<sup>1a</sup> se define como Het<sup>1</sup>, con la condición, sin embargo, que Het<sup>1a</sup> esté siempre unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de nitrógeno del anillo;

Het<sup>1b</sup> se define como Het<sup>1</sup>, con la condición, sin embargo, que Het<sup>1b</sup> esté siempre unido al resto de R<sup>3</sup> a través de un átomo de carbono del anillo.

30 Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente quedan incluidas en el alcance de esta invención.

### Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

En esta sección, al igual que en todas las otras secciones, a menos que el contexto lo indique de otro modo, referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los otros sub-grupos y ejemplos de los mismos según se define  
35 en esta memoria.

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe aquí en lo que sigue y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o que se preparan por procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno.

5

Alternativamente, compuestos de la presente invención también se pueden preparar mediante protocolos de reacción análogos tal como se describe en los esquemas de reacción que figuran más adelante, combinados con procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

10 El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desea que estén presentes en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual. Esto se ilustra en los ejemplos específicos. Los grupos protectores se podrán eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

15 El experto reconocerá que en la reacción descrita en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción bajo una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo bajo una atmósfera de gas N<sub>2</sub>

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

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

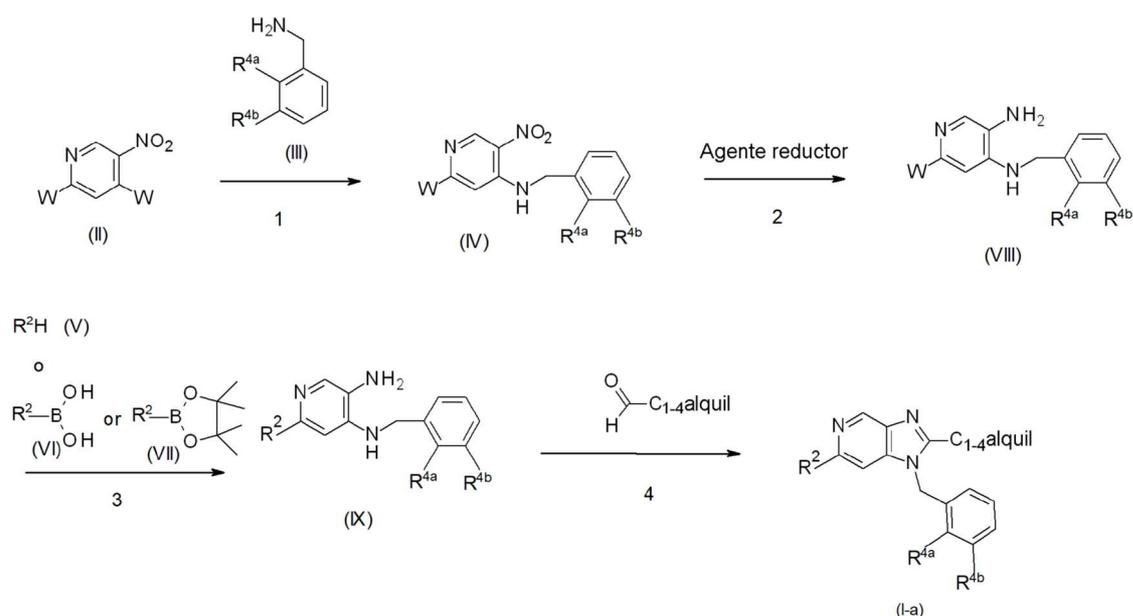
El experto comprenderá que otra secuencia de las reacciones químicas que se muestran en los siguientes esquemas también podrá dar como resultado el compuesto de fórmula (I) deseado.

25 La persona experta reconocerá que los compuestos intermedios y los compuestos finales mostrados en los esquemas que figuran más adelante se pueden funcionalizar adicionalmente de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta en la técnica.

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> está restringido a hidrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (Ia), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1, en donde W representa un grupo lábil tal como Cl o Br. Todas las demás variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

30

Esquema 1



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

1: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trimetilamina, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

5 2: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, hierro, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua a una temperatura adecuada tal como 100°C;

Alternativamente, en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney®, bajo una presión de hidrógeno tal como, por ejemplo, 1 atmósfera, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol;

3: en caso de R<sub>2</sub>H:

10 - Sin disolvente a una temperatura adecuada tal como 100°C

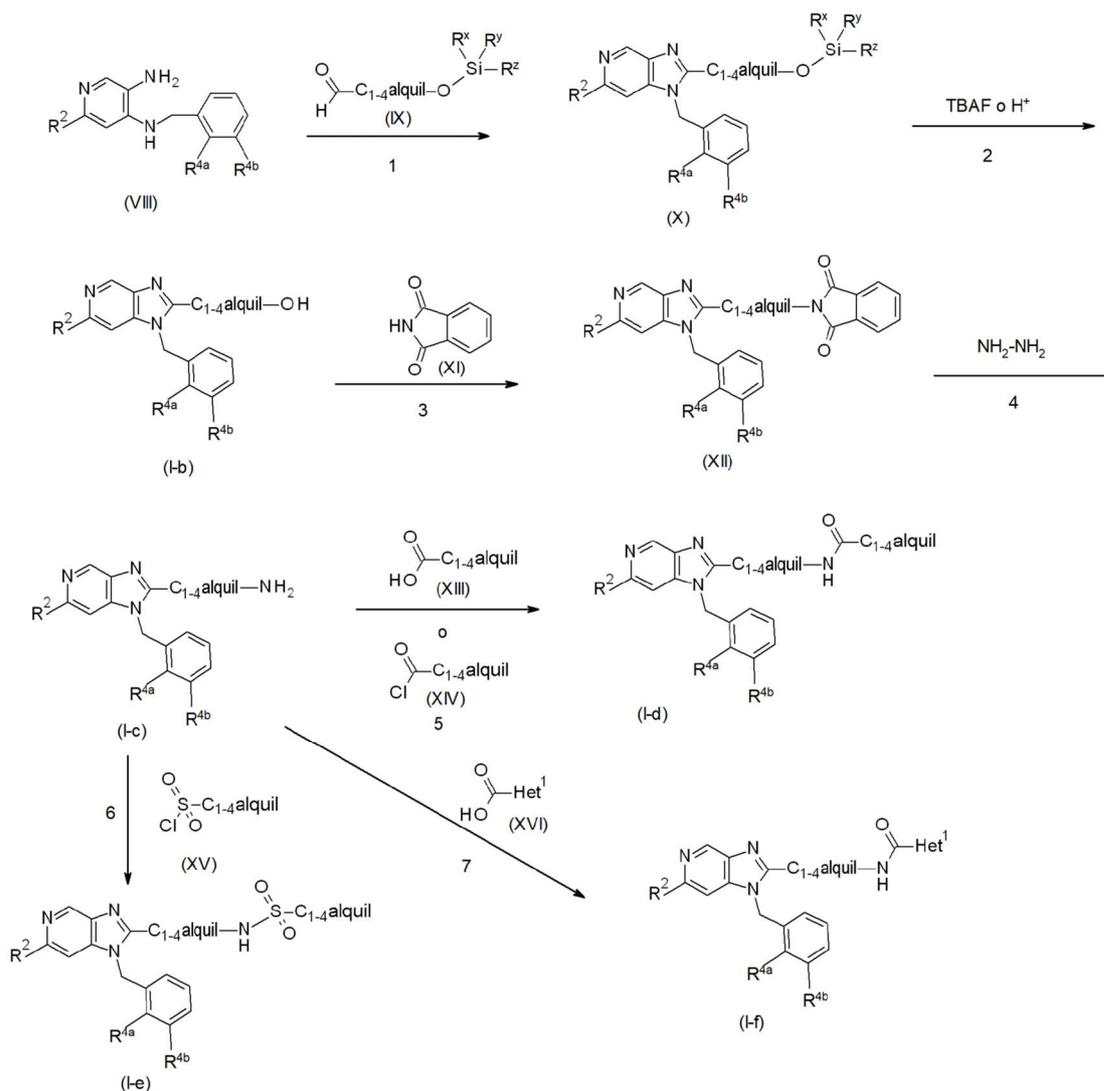
15 Alternativamente, en presencia de un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (Ruphos) o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) o acetato de paladio, una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metil-2-butanol o dioxano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre 100 y 120°C;

20 en caso de R<sub>2</sub>B(OH)<sub>2</sub> o R<sub>2</sub>(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano o ciclo de paladio RuPhos (cloropaladio, diciclohexil-[2-[2,6-di(propan-2-iloxi)fenil]fenil]fosfano, 2-metoxi-2-metilpropano, 2-feniletanamina), una base adecuada tal como, por ejemplo, fosfato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada comprendida entre 80°C y 105°C;

4: : en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1-butanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a reflujo.

25 En general, los compuestos de Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> está restringido a hidrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) y (I-f) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2, en donde W<sup>1</sup> representa un grupo lábil tal como Cl, un mesilato o un tosilato y, en donde R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> representan alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>z</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo, por ejemplo, R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> representan CH<sub>3</sub> y R<sup>z</sup> representa C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o fenilo. Todas las otras variables en el Esquema 2 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 2



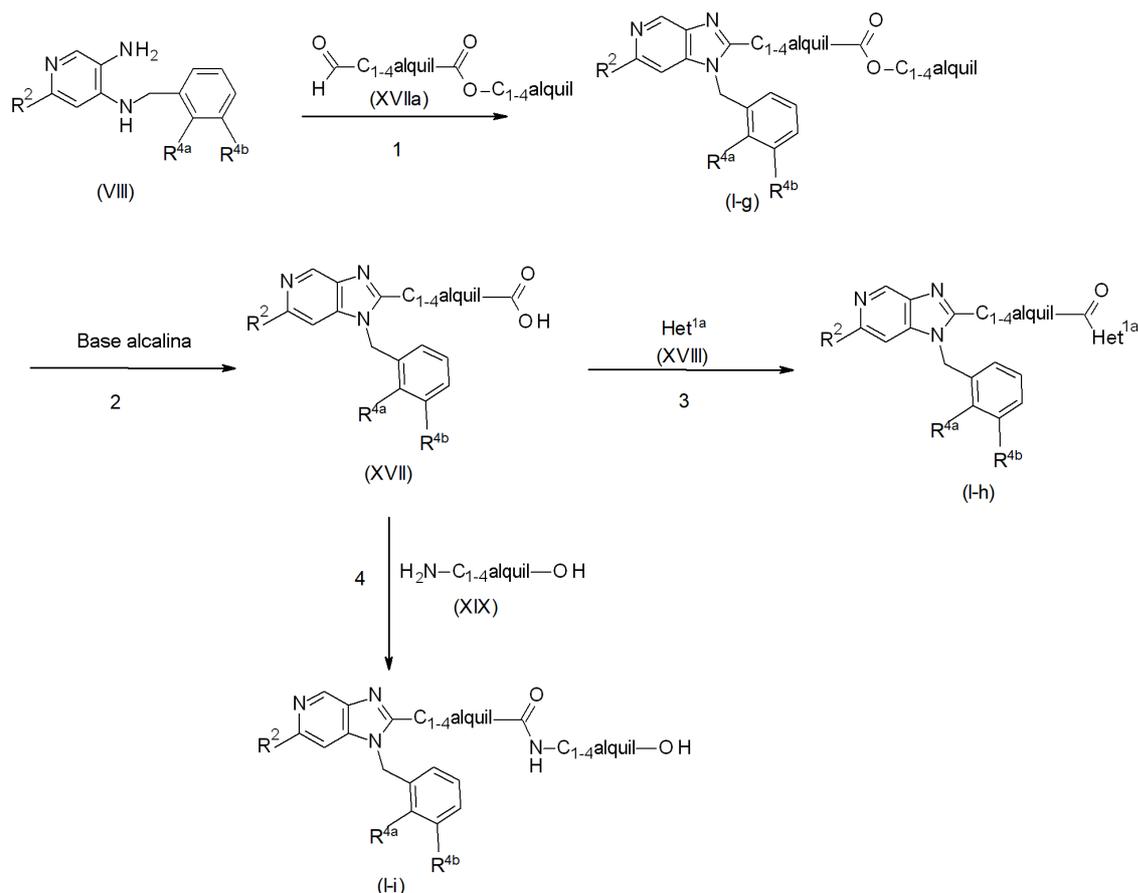
En el esquema 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1-butanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a reflujo;
- 2: en presencia de un reactivo adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como THF, dioxano o diclorometano;
- 3: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, di-azodicarboxilato de *terc.*-butilo, una fosfina adecuada tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF;
- 10 4: en presencia de un disolvente adecuado tal como etanol, a una temperatura adecuada tal como 80°C;
- 15 5: en el caso de un cloruro de acilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiletamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano en el caso de un ácido carboxílico, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano (THF) y diclorometano (DCM);
- 6: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina; en un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano;

7: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de THF y DCM.

- 5 En general, los compuestos de Fórmula (I), en donde  $R^1$  está restringido a un hidrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-g), (I-h) y (I-i) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3, en donde  $Het^{1a}$  se limita a que  $Het^1$  se una a través del átomo de nitrógeno. Todas las otras variables en el Esquema 3 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 3



10

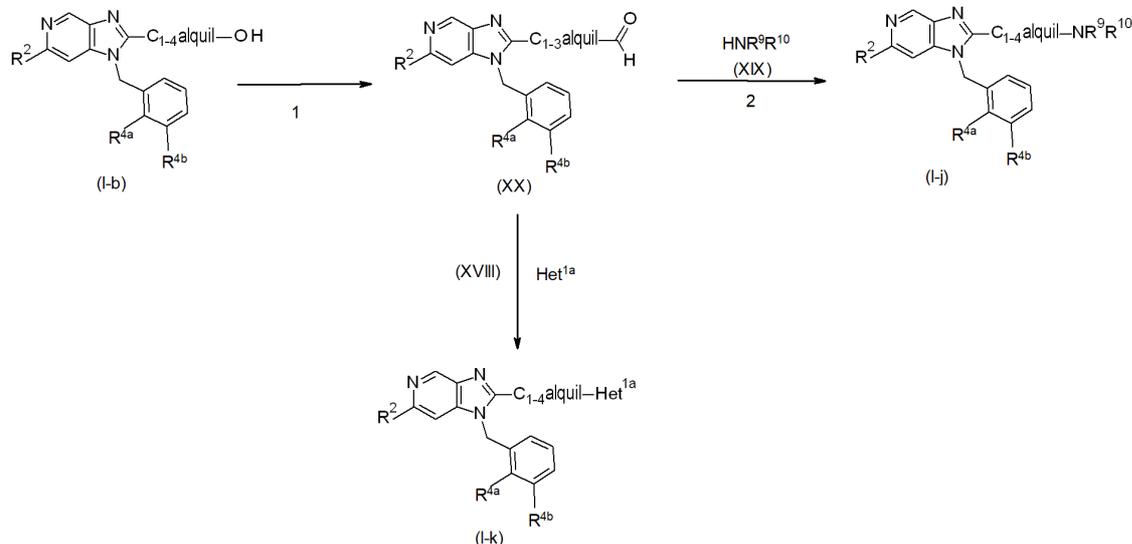
En el esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1-butanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a reflujo;
- 2: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano/agua o una mezcla de 2-metiltetrahidrofurano/agua a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, la temperatura ambiente o 60°C.
- 3: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de THF y DCM;
- 4: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de THF y DCM

25 En general, los compuestos de Fórmula (I), en donde  $R^1$  se limita a un hidrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-j) y (I-k) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4,

en donde R<sup>9</sup> se define como H o CH<sub>3</sub> y R<sup>10</sup> se define como -alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-OH. Todas las otras variables en el Esquema 4 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 4



5 En el esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

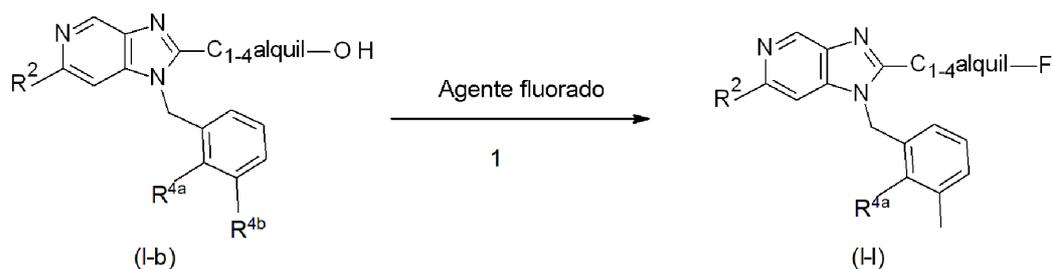
1: en presencia de reactivos adecuados tales como, por ejemplo, cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido, una base adecuada tal como, por ejemplo, trimetilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM, a una temperatura adecuada comprendida entre -80°C y la temperatura ambiente;

10 2: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

3: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM.

15 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> se limita a un hidrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-l), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5. Todas las otras variables en el Esquema 5 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 5



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

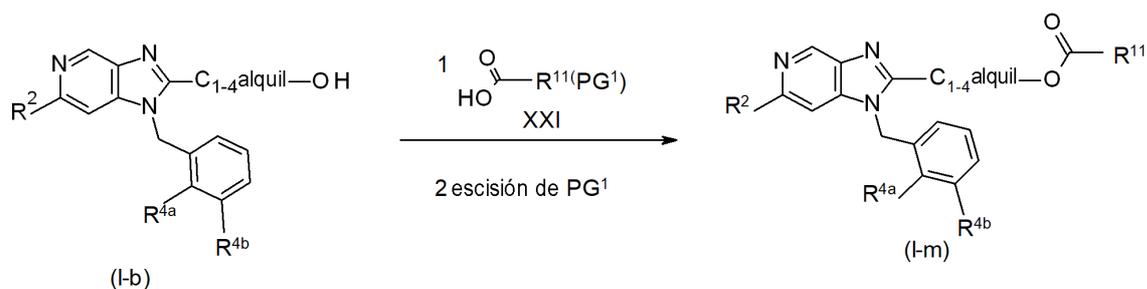
20 1: en presencia de un agente fluorado adecuado tal como, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM.

En general, los compuestos de Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> se limita a un hidrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-m), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6. En el esquema 6, R<sup>11</sup> representa -CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,  o alquil -C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup> y PG<sup>1</sup> representa un grupo protector tal como, por ejemplo, terc.-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 6



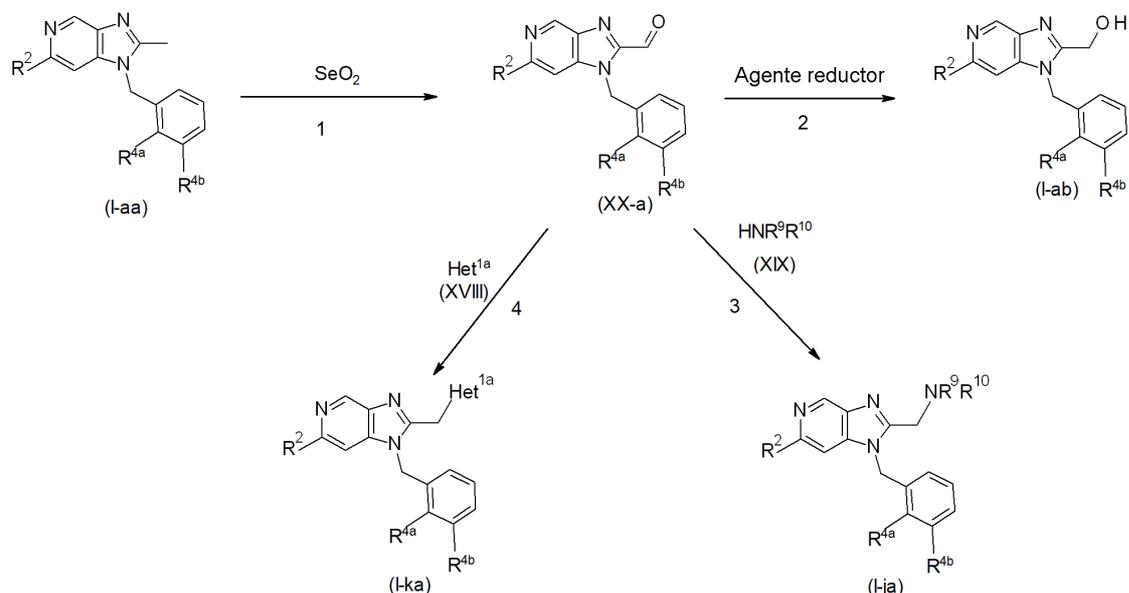
En el esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 3-óxido, un aditivo adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilaminopiridina, una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, de DMF;

10 2: en presencia de un ácido, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o metanol. Como alternativa, en presencia de paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado, tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno.

15 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> se limita a hidrógeno y R<sup>3</sup> se limita a CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y CH<sup>2</sup>-Het<sup>1a</sup> (Het<sup>1a</sup> se limita a Het<sup>1</sup> que está unido a través del átomo de nitrógeno) y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-aa), (I-ba), (I-ka) y (I-ja) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7. Todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 7

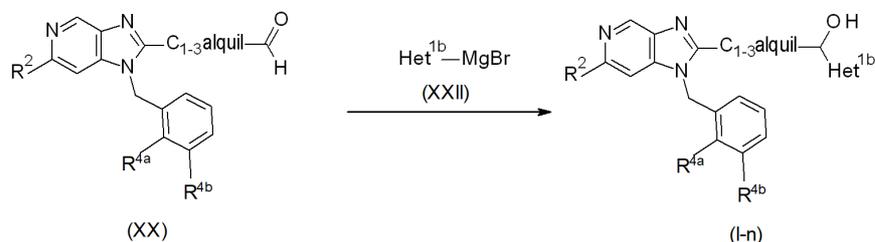


En el Esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a reflujo;
- 2: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol;
- 3: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;
- 4: en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde  $\text{R}^1$  se limita a hidrógeno y  $\text{Het}^{1a}$  se limita a  $\text{Het}^1$  que está unido a través del átomo de nitrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-n), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 8. Todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 8

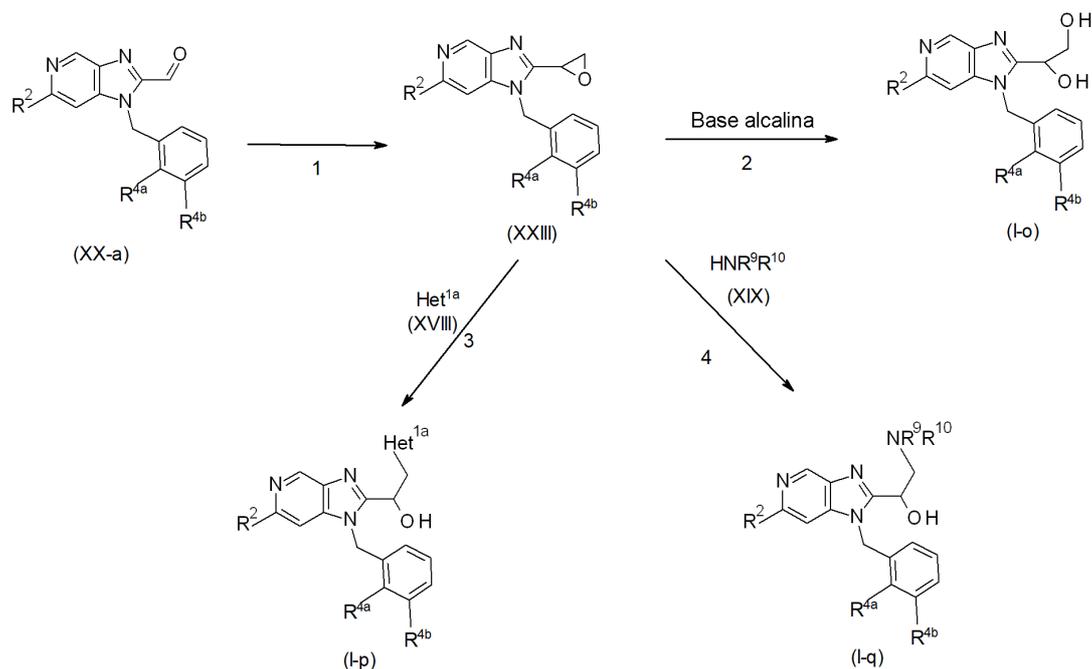


En el esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo,  $0^\circ\text{C}$  o  $-78^\circ\text{C}$ , en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF.

En general, los compuestos de Fórmula (I), en donde  $\text{R}^1$  se limita a hidrógeno, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-o), (I-p) y (I-q) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 9. Todas las otras variables se definen de la manera anterior o de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 9

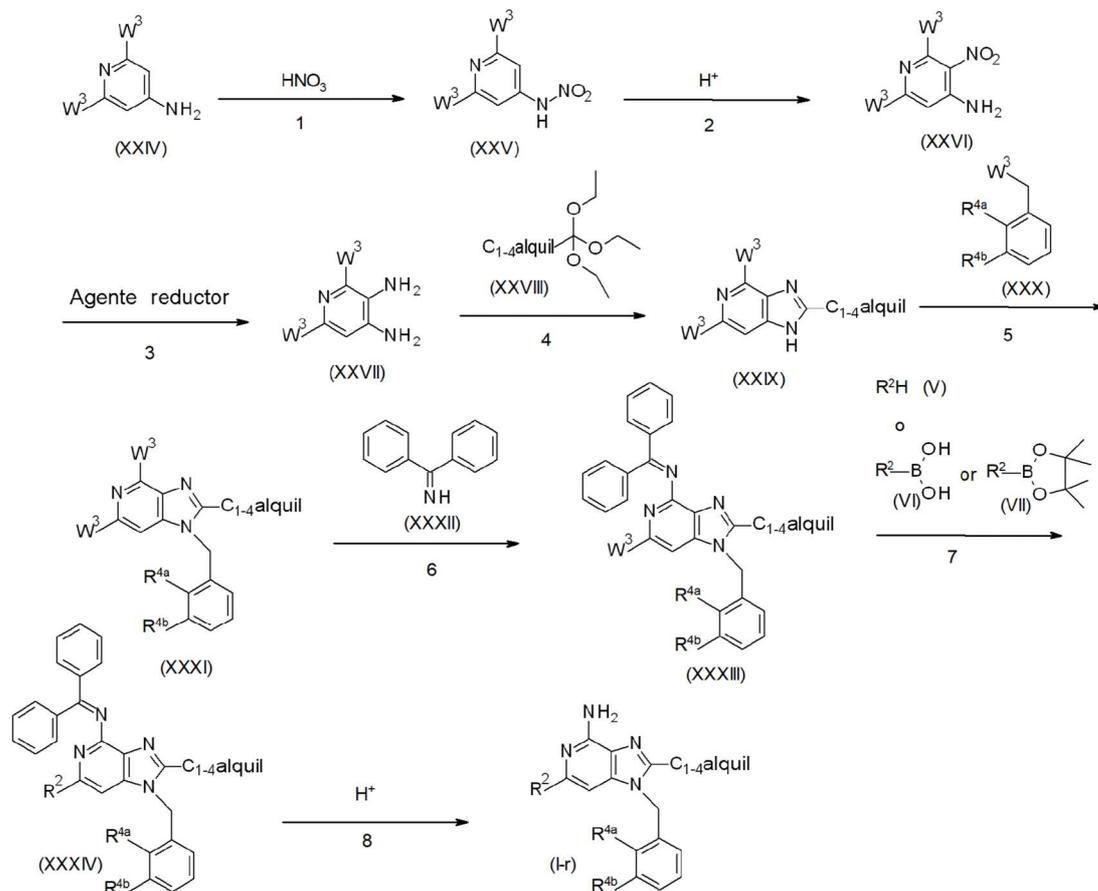


En el esquema 9, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de trimetilsulfonio, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de acetonitrilo y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 60°C;
- 2: en presencia de una base alcalina adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80°C;
- 10 3: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo o dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80°C, opcionalmente en condiciones selladas;
- 4: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo o dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80°C, opcionalmente en condiciones selladas.

15 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es -NH<sub>2</sub>, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-r), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10, en donde W<sup>3</sup> representa un grupo lábil tal como Cl, Br o I. Todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 10



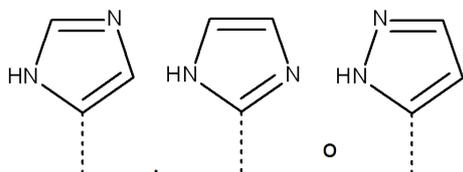
En el esquema 10, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: En presencia de un agente de nitración tal como, por ejemplo, ácido nítrico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 10°C;
- 2: en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 100°C;
- 10 3: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, hierro, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua a una temperatura adecuada tal como 100°C;
- 4: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C;
- 5: En presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85°C;
- 15 6: en un tubo sellado, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100°C;
- 20 7: en caso de R<sub>2</sub>H, en presencia de un ligando adecuado tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 120°C;
- en caso de R<sub>2</sub>B(OH)<sub>2</sub> o R<sub>2</sub>(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) o ciclo de paladio RuPhos, una base

adecuada tal como, por ejemplo, fosfato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada comprendida entre 80°C y 105°C;

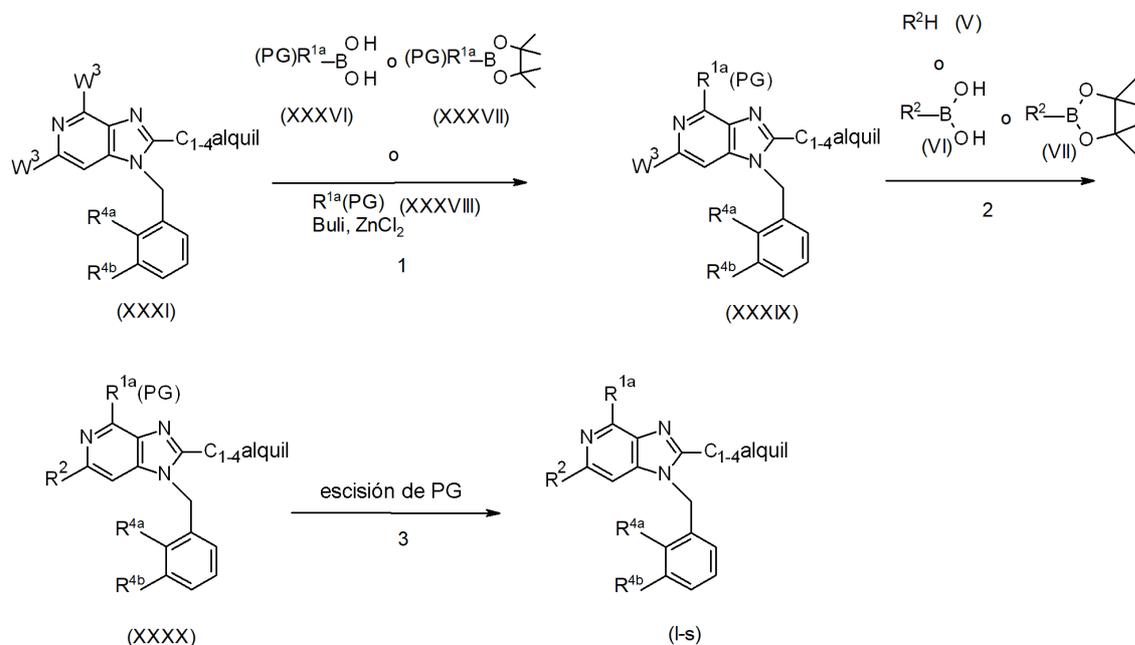
8: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF).

5 En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> se limita a R<sup>1a</sup>, que es



, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-s), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11. En el esquema 11, PG se define como un grupo protector tal como, por ejemplo, un resto *N,N*-dimetilsulfonamidilo o 2-tetrahidropiraniilo. Todas las otras variables en el Esquema 11 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

10 Esquema 11



En el Esquema 11, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en caso de (PG)R<sup>1a</sup>B(OH)<sub>2</sub> o (PG)R<sup>1a</sup>(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 100°C;

En caso de R<sup>1a</sup>(PG), en primer lugar, en presencia de cloruro de cinc, un agente de desprotonación adecuado, tal como por ejemplo butilitio, un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo -78 °C, seguido de adición (de/a) esta solución (a) una mezcla del intermedio (XXXVI), opcionalmente en una solución en THF, y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, calentamiento a una temperatura adecuada que varía de 60 a 100 °C;

2: en caso de R<sup>2</sup>H:

- Sin disolvente a una temperatura adecuada tal como 100°C

- Alternativamente, en presencia de un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos), un catalizador adecuado tal como, por ejemplo

tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>), una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metil-2-butanol, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre 100 y 120°C;

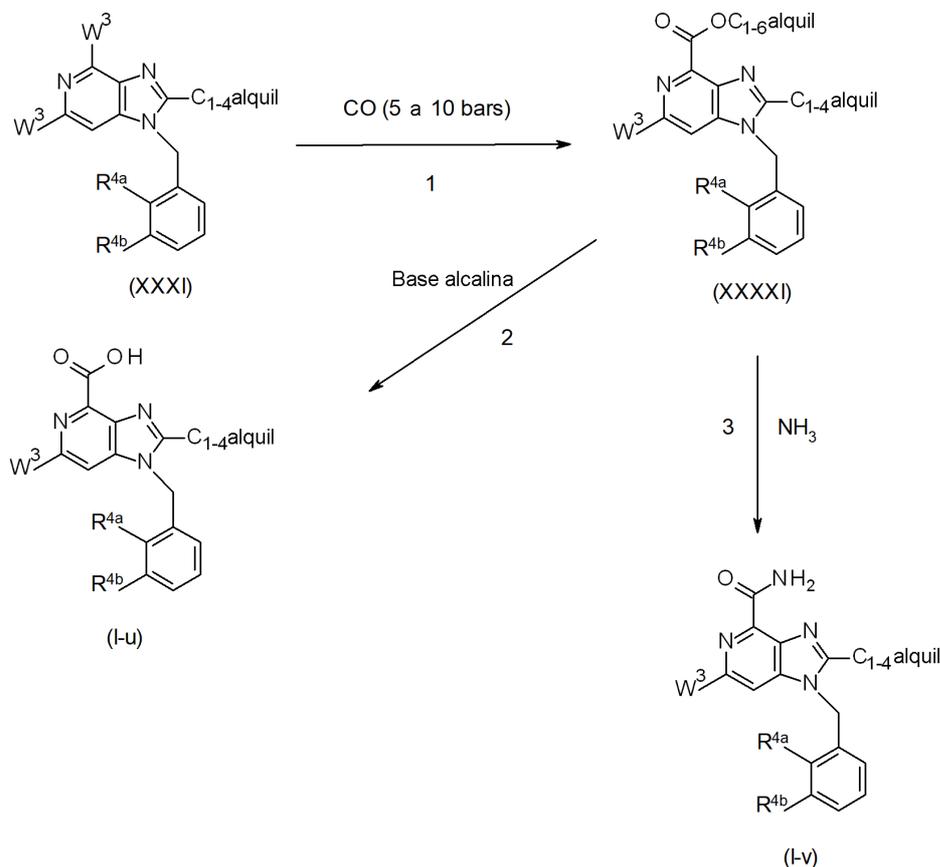
5 en caso de R<sub>2</sub>B(OH)<sub>2</sub> o R<sub>2</sub>(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio(II) o ciclo de paladio RuPhos, una base adecuada tal como, por ejemplo, fosfato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada comprendida entre 80°C y 105°C;

10 3: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, metanol o diclorometano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 50 o 100°C.

En general, compuestos de Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> se limita a -COOH, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-u),; y compuestos de Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> es

15 -CONH<sub>2</sub>, y en donde las otras variables son como se muestran en la Fórmula (I-v), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 12, en donde todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 12



En el esquema 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

20 1: en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina (Et<sub>3</sub>N), y un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol o etanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 100 °C o 120 °C;

2: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de litio monohidrato, y un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/agua o MeOH/agua;

25 3: en un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol, a una temperatura adecuada, tal como por ejemplo a 65 °C y en un recipiente cerrado herméticamente.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, en caso necesario, purificar posteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, lavado y cromatografía.

- 5 Las formas quiralmente puras de los compuestos de Fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por lo tanto, las formas quiralmente puras de los compuestos intermedios y sus formas salinas son particularmente útiles en la preparación de compuestos quiralmente puros de Fórmula (I). También son útiles las mezclas enantioméricas de los productos intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (I) con la configuración correspondiente.

### Farmacología

- 10 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la quinasa PI3K $\beta$ , y opcionalmente también tienen actividad inhibitora de PI3K $\delta$ .

- 15 Por lo tanto, se anticipa que los compuestos de acuerdo con la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de enfermedades tales como el cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesiones pulmonares y similares; en particular cáncer.

Debido a que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3K $\beta$ , exhiben utilidad terapéutica en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento de neoplasmas susceptibles, particularmente los neoplasmas que exhiben una deficiencia de PTEN.

- 20 Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "deficiente en PTEN" o "deficiencia en PTEN" debe describir tumores con deficiencias de la función supresora de tumores de PTEN (Homología de Fosfatasa y Tensina). Una deficiencia de este tipo incluye mutación en el gen PTEN, reducción o ausencia de proteínas PTEN cuando se compara con PTEN de tipo salvaje, o mutaciones o ausencia de otros genes que provocan la supresión de la función PTEN.

- 25 "Neoplasma susceptible", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a neoplasmas que son susceptibles a tratamiento por parte de un inhibidor de quinasa, y particularmente a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento por un inhibidor de PI3K $\beta$ . Neoplasmas que han sido asociados con una actividad inapropiada de la fosfatasa PTEN, y particularmente neoplasmas que exhiben mutaciones de PTEN, o una mutación de un activador aguas arriba de la PI3K $\beta$  quinasa y, por lo tanto, son susceptibles a tratamiento con un inhibidor de PI3K $\beta$ , son conocidos en la técnica, e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. De acuerdo con una realización, se puede utilizar la descripción del tratamiento de un neoplasma susceptible de manera indistinta con la descripción del tratamiento de un cáncer.
- 30

- De acuerdo con una realización, "neoplasias susceptibles" incluyen pero sin limitación neoplasias deficientes en PTEN enumeradas a continuación: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de tricoleucitos, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia de linfocitos T linfoblástica aguda, Plasmacitoma, leucemia Immunoblástica de células grandes, leucemia de células del Manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, Eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de hodgkin, linfoma no de hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer del cuello uterino, cáncer vulvar, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.
- 35
- 40

De acuerdo con una realización alternativa, la expresión "neoplasma susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata hormonorrefractario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama tripnegativo, y glioma.

- 50 En una realización, la expresión "neoplasma susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata, en particular cáncer de próstata hormonorrefractario.

Los compuestos de la presente invención también pueden tener aplicaciones terapéuticas para sensibilizar células tumorales para la radioterapia y quimioterapia.

- 55 Así pues, los compuestos de la presente invención pueden usarse como un "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden proporcionarse combinados con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

El término "radiosensibilizador", tal como se utiliza en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con radiación ionizante.

- 5 El término "quimiosensibilizador", tal como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con fármacos quimioterapéuticos.

10 En la bibliografía se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de radiosensibilizadores, que incluyen: radiosensibilizaciones de células hipóxicas (p. ej., compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que mimetizan el oxígeno o que, alternativamente, se comportan como agentes biorreductores bajo hipoxia; radiosensibilizaciones de células no hipóxicas (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de células cancerosas y, con ello, fomentan la ruptura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos normales de reparación del ADN; y diversos otros  
15 mecanismos de acción potenciales han sido hipotetizados para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer en la actualidad emplean radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, sin carácter limitante, los siguientes:  
20 metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de los distintos tipos de cáncer emplea la luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los  
25 siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofina-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar en unión con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de otros compuestos, incluyendo, pero no limitados a: compuestos que fomentan la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u  
30 oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes incluidos, sin carácter limitante: compuestos que favorecen la incorporación de los  
35 quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Se ha observado que los antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamil, son útiles combinados con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para favorecer la eficacia de tales  
40 compuestos en neoplasias malignas sensibles al fármaco.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para uso como un medicamento.

La invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para uso en la inhibición de la actividad de quinasa PI3K $\beta$  y opcionalmente  
45 también para uso en la inhibición de PI3K $\delta$ .

Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerosos", englobando este término también "agentes contra el crecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásicos".

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

50 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de dichas enfermedades.

La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento de  
55 enfermedades o afecciones mediadas por PI3K $\beta$ .

La invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y disolventes de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PI3K $\beta$  y, opcionalmente, por PI3K $\delta$ .

5 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.

La invención se refiere también al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K $\beta$ .

10 La invención se refiere también al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K $\beta$  y, opcionalmente, también para la inhibición de PI3K $\delta$ .

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y de N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.

15 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y de N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.

20 Los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) y de los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se proporciona un método para tratar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

25 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración tópica o sistémica, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

30 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de la prueba presentados más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéutica eficaz estaría comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, al que aquí también se alude como el ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente sobre una base de caso por caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y del trastorno o enfermedad particular que esté siendo tratado.

40 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

45 Los compuestos de la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir el cáncer o afecciones relacionadas con el cáncer, se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I), de un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, puede administrarse al paciente un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y un agente terapéutico al paciente junto con una sola composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula o puede administrarse cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas.

50 Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los receptores de los mismos.

10 Para facilitar la administración, los compuestos de la presente pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular, los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, puede formularse en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria, en particular para la administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden formularse soluciones inyectables que contienen un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en un aceite para una acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de éstos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como un ungüento. Sales por adición de ácidos o bases de compuestos de Fórmula (I), debido a su solubilidad incrementada en agua frente a la correspondiente forma de base o ácido, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

45 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La forma farmacéutica unitaria, tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

50 Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) y de los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular, ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. Asimismo, los codisolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

55 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre un 0.05 y un 99% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, aún más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y entre un 1 y un 99.95% en peso, más preferentemente entre un 30 a un 99.9% en peso, aún más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

60

Como otro aspecto de la presente invención, se contempla una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticanceroso, especialmente para su uso como un medicamento, más específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer o de enfermedades relacionadas.

5 Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más de otros agentes medicinales, más concretamente, con otros agentes anticancerosos o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes contra el cáncer o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, sin carácter limitante:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- 10 - compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas unidas a proteína paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- 15 - inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- 20 - agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- 25 - moléculas que actúan sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 30 - antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de la aromataza tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 35 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, pemetrexed disodio;
- 40 - antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- 45 - agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;

- inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores multikinasa), inhibidores mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- 5 inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, - suberoilánilida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat;
- inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- yondelis;
- 10 - inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telosmetatin;
- inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- 15 - inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido arsénico;
- Asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona
- 20 (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- 25 - miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (p. ej., darbepoyetina alfa); interleuquina 11; oprelvekina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;
- 30 - un inhibidor 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa de citocromo esteroide P450 (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona;
- inhibidores de la glicólisis, tales como la 2-desoxiglucosa;
- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos e inhibidores de la cinasa mTOR;
- inhibidores de PI3K e inhibidores duales de mTOR/PI3K;
- 35 - inhibidores de la autofagia, tales como la cloroquina y la hidroxicloroquina;
- anticuerpos que reactivan la respuesta inmunitaria frente a los tumores, por ejemplo, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4), y MPDL3280A (anti-PD-L1).

Los compuestos de la invención también pueden combinarse ventajosamente con terapias antiandrógenas que incluyen antagonistas del receptor de andrógenos e inhibidores de la biosíntesis de andrógenos en cánceres de próstata negativos a PTEN.

La presente invención se refiere también a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como un preparado combinado para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que sea suficiente para garantizar que se logra un efecto conveniente y sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. El experto en la técnica puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendido en el intervalo de 1/10 a 10/1, más concretamente de 1/5 a 5/1, aún más concretamente de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para el cisplatino en una dosis de aproximadamente 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para el carboplatino de aproximadamente 300  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área específica corporal, por ejemplo 75 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El compuesto camptotecina se administra convenientemente en una dosis de 0.1 a

400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para el irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para el toptotecán de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para el etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 2 a

30 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para la vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para la vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a

1500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosoarea se administran convenientemente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para la ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para el clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , y para la lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El derivado de antraciclina anti-tumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo 15 a 60  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para daunorubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45  $\text{mg}/\text{m}^2$ , y para idarubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, o tal como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, particularmente 2 a 4 mg/m<sup>2</sup>, por ciclo de tratamiento.

Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más durante el periodo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

### Ejemplos

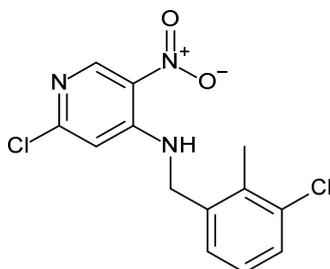
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Cuando se indica un estereocentro con "RS", esto significa que se obtuvo una mezcla racémica.

En lo que sigue, el término 'ACN' significa acetonitrilo, 'AcOH' significa ácido acético, 'aq.' significa acuoso, 'Ar' significa Argón, 'BINAP' significa 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 'BOC' significa terc.-butiloxycarbonilo, 'Boc<sub>2</sub>O' significa dicarbonato de di-terc.-butilo, 'celite®' significa tierra de diatomeas, 'DavePhos' significa 2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 'DCM' significa diclorometano, 'DIPE' significa diisopropiléter, 'DIPEA' significa diisopropiletilamina, 'DMF' significa dimetilformamida, 'DPPP' significa 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 'Et<sub>2</sub>O' significa dietiléter, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'EtOH' significa etanol, 'h' significa hora(s), 'HPLC' significa cromatografía líquida de alto rendimiento, 'LC/MS' significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, 'MeOH' significa metanol, 'min' significa minuto(s), 'P.F.' o 'p.f.' significa punto de fusión, 'MsCl' significa cloruro de metanosulfonilo, 'NaBH(OAc)<sub>3</sub>' significa triacetoxiborohidruro de sodio, 'NaRi' significa níquel Raney, 'RMN' significa Resonancia Magnética Nuclear, 'Pd(OAc)<sub>2</sub>' significa acetato de paladio (II), 'Quant.' significa cuantitativo, 'ta' significa temperatura ambiente, 'Rt' significa tiempo de retención, 'ciclo de paladio RuPhos' significa cloropaladio, diciclohexil-[2-[2,6-di(propan-2-iloxi)fenil]fenil]fosfano, 2-metoxi-2-metilpropano, 2-feniletanamina, 'sat.' significa saturado, 'SeO<sub>2</sub>' significa dióxido de selenio, 'TBAF' significa fluoruro de tetrabutilamonio, 'TBDMS' o 'SMDBT' significa terc.-butildimetilsililo, 'TEA' significa trietilamina, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'TLC' significa cromatografía en capa fina.

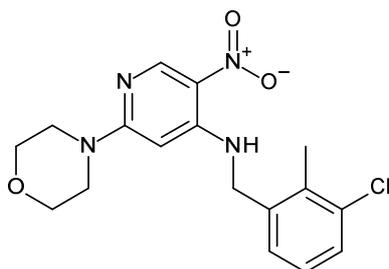
### 35 A. Preparación de los intermedios

#### Ejemplo A1



#### Preparación del intermedio 1:

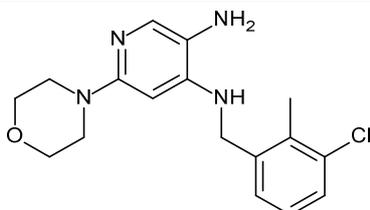
2-metil-3-clorobencilamina (1.33 g, 8.55 mmol) se añadió a una solución de 2,4-dicloro-5-nitropiridina (1.50 g, 7.77 mmol) y TEA (3.2 mL, 23.32 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se decantó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con Et<sub>2</sub>O y el precipitado se filtró y secó en vacío para dar 2 g de intermedio 1 (rendimiento del 82%).

Preparación del intermedio 2:

- Una mezcla de intermedio 1 (2.00 g, 6.41 mmol) en morfolina (15 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó en vacío para dar una primera tanda de intermedio 2. El filtrado se evaporó a sequedad y se reunió con la primera tanda. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se decantó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con CH<sub>3</sub>CN y el precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar 2.18 g de intermedio 2 (rendimiento del 94%).

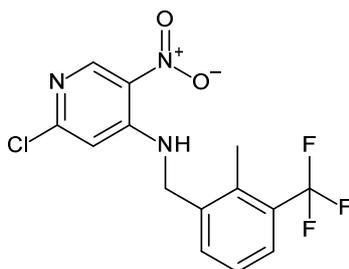
El intermedio que figura a continuación se preparó siguiendo el mismo método que el intermedio 2.

Número del intermedio	Estructura
Intermedio 30 (a partir de intermedio 29 y morfolina)	

Preparación del intermedio 3:

- Una suspensión de intermedio 2 (500.00 mg, 1.26 mmol) y RaNi (547.24 mg, 9.32 mmol) en MeOH (30 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (1 atmósfera) durante 3 h. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de celite® y el filtrado se evaporó a sequedad (azeótropo con tolueno para separar trazas de agua) para dar 432 mg de intermedio 3 (rendimiento del 94%) que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa de reacción.

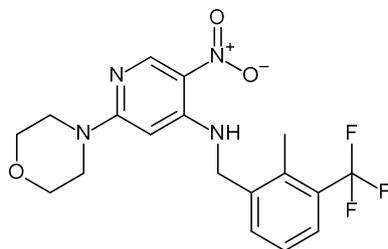
Ejemplo A2



- 15 Preparación del intermedio 4:

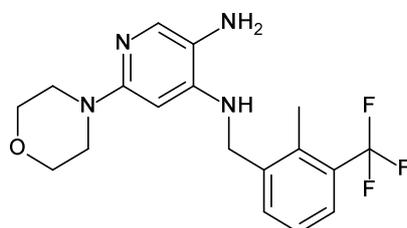
2-metil-3-(trifluorometil)bencilamina (1.00 g, 5.29 mmol) se añadió a una solución de 2,4-dicloro-5-nitropiridina (927.39 mg, 4.81 mmol) y TEA (2 mL, 14.42 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se filtró la fase orgánica a través de Chromabond® y

se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con Et<sub>2</sub>O y el precipitado se filtró y secó en vacío para dar 1.65 g de intermedio 4 (rendimiento del 99%).



#### Preparación del intermedio 5:

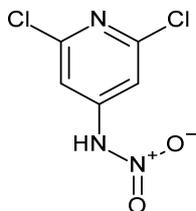
- 5 Una mezcla de intermedio 4 (1.65 g, 4.77 mmol) en morfolina (10 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron DCM y agua. La fase orgánica se decantó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con CH<sub>3</sub>CN y el precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y secó en vacío para dar 1.6 g de intermedio 5 (rendimiento del 85%).



#### Preparación del intermedio 6:

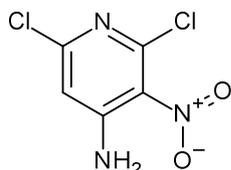
- 10 Una suspensión de intermedio 5 (1.12 g, 2.83 mmol) y RaNi (1.00 g, 17.04 mmol) en MeOH (70 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (1 atmósfera) durante 3 h. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de celite® y el filtrado se evaporó a sequedad (azeótropo con tolueno para separar trazas de agua) para dar 949 mg de intermedio 6 (rendimiento del 92%) que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa de reacción.

#### Ejemplo A3



#### Preparación del intermedio 11:

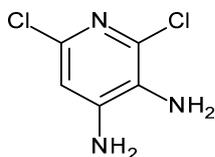
- 15 4-amino-2,6-dicloropiridina (40.00 g, 245.39 mmol) se añadió lentamente a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (280 mL) a ta y la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. Se añadió HNO<sub>3</sub> (53.00 g, 841.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo y el sólido precipitado se filtró y secó en vacío para dar 50 g de intermedio 11 (rendimiento del 98%, sólido amarillo claro).



#### Preparación del intermedio 12:

- 20 Ácido sulfúrico (32 mL) se dispuso en un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una varilla de agitación magnética y un termómetro interno. Intermedio 11 (6.19 g, 29.7 mmol) se añadió en porciones (la temperatura interna debe permanecer por debajo de 40 °C). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h, se vertió en agua con hielo (300 mL) y el pH de la solución se ajustó a 9.5 mediante la adición de solución ac. de NaOH 6 N (250 mL). La suspensión se agitó durante 30 min a ta. El precipitado se recogió por filtración, se suspendió en agua (150 mL) y se agitó a ta

durante 30 min. El sólido se recogió por filtración y se secó en alto vacío durante la noche para dar 5.47 g de intermedio 12 (rendimiento del 88%, sólido blanquecino).



Preparación del intermedio 13:

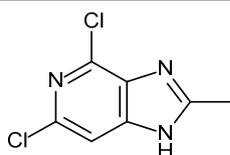
5 A una solución de intermedio 12 (37.00 g, 177.88 mmol) en HCl (60 mL) y solución de EtOH/H<sub>2</sub>O (400 mL, 1:1, v/v) se añadió polvo de hierro (30.00 g, 537.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. La solución suspendida se basificó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH = 9. El precipitado se filtró y se diluyó en una mezcla de EtOAc/MeOH (8: 1, v/v). El sólido restante se filtró y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar una primera tanda de intermedio 13.

10 El filtrado básico se extrajo con EtOAc (3 veces) y las capas orgánicas reunidas se concentraron en vacío para dar una segunda tanda del intermedio 13.

Las dos tandas se combinaron y el residuo sólido resultante se trituró con éter, se filtró y se secó en vacío para dar 30 g de intermedio 13 (rendimiento del 95%, sólido amarillo claro).

El intermedio en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 13, partiendo de los respectivos materiales de partida.

Número del intermedio	Estructura
Intermedio 31 (a partir de intermedio 30)	

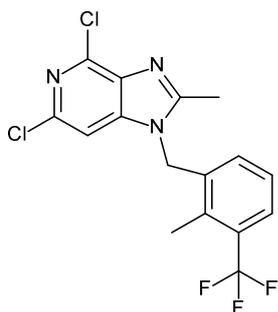


15 Preparación del intermedio 14:

20 A una solución de intermedio 13 (16.00 g, 89.88 mmol) en EtOH (60 mL) se añadió ortoacetato de trietilo (50 mL) y HCl conc. (4 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil: desde 100% de gasolina, 0% de EtOAc hasta 0% de gasolina, 100% de EtOAc). El producto que contenía las fracciones se recogió y el disolvente se evaporó para dar 11 g de intermedio 14 (rendimiento del 57%, sólido amarillo).

El intermedio en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 14, partiendo de los respectivos materiales de partida.

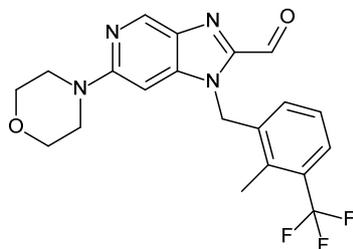
Número del intermedio	Estructura
Intermedio 32 (a partir de intermedio 31)	



Preparación del intermedio 15:

- 5 Bromuro de 2-metil-3-(trifluorometil)bencilamina (6.26 g, 24.7 mmol) se añadió a una mezcla de intermedio 14 (5.00 g, 24.7 mmol) y  $K_2CO_3$  (6.84 g, 49.5 mmol) en  $CH_3CN$  (500 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a  $85^\circ C$ . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (dos veces), salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DIPE para dar 9.23 g de intermedio 15 (rendimiento quant.).

Ejemplo A4

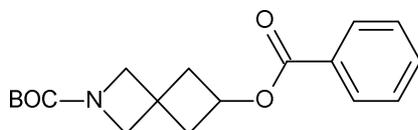


Preparación del intermedio 7:

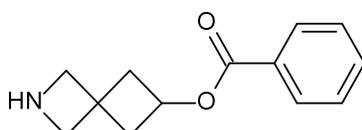
- 10 Una mezcla de compuesto 2 (1.00 g, 2.56 mmol) y  $SeO_2$  (426.00 mg, 3.84 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se añadió una solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$ . La capa orgánica se recuperó, se filtró a través de Chromabond® y se evaporó a sequedad para dar 1.04 g de intermedio 7 (rendimiento quant.) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 El intermedio en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 7, partiendo de los respectivos materiales de partida.

Número del intermedio	Estructura
Intermedio 18 (a partir de compuesto 1)	

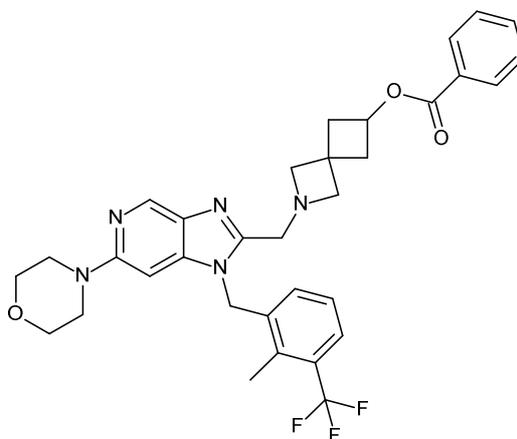
## Ejemplo A5

Preparación del intermedio 8:

5 Se añadió cloruro de benzoilo (0.56 mL, 4.78 mmol) a una solución de 2-boc-6-hidroxi-2-aza-espiro [3,3]heptano (850.00 mg, 3.99 mmol) y TEA (0.77 mL, 5.58 mmol) en DCM (17 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se decantó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, gradiente de fase móvil: de 0% de MeOH, 100% de DCM a 3% de MeOH, 97% de DCM) Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para dar 1.08 g del intermedio 8 (rendimiento del 85%).

Preparación del intermedio 9:

15 Se añadió gota a gota TFA (5 ml, 65.34 mmol) a una solución del intermedio 8 (1.08 g, 3.40 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 739 mg de intermedio 9 que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

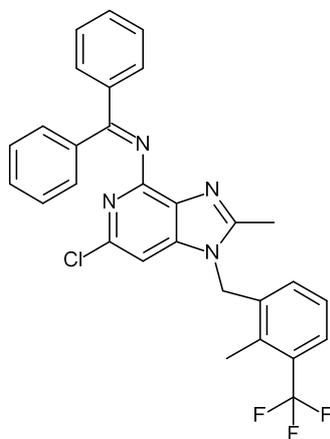
Preparación del intermedio 10:

20 Una mezcla de intermedio 7 (260.00 mg, 0.64 mmol) e intermedio 9 (279.38 mg, 1.29 mmol) en DCM (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (272.53 mg, 1.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 24 g, gradiente de fase móvil: de 3% de MeOH, 97% de DCM a 5% de MeOH, 95% de DCM). El producto que contenía las fracciones se recogió y se evaporó a sequedad para dar 250 mg de intermedio 10 (rendimiento del 64%).

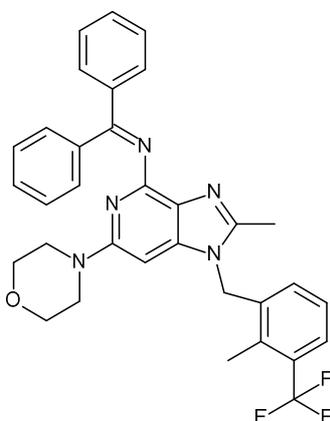
25 El intermedio en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 10, partiendo de los respectivos materiales de partida.

Número del intermedio	Estructura
Intermedio 20 (a partir de intermedios 7 y 19)	

Ejemplo A6

Preparación del intermedio 16:

En un tubo sellado, una mezcla de intermedio 15 (1.70 g, 4.54 mmol), benzhidrilidenamina (1.14 mL, 6.82 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.44 g, 13.63 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se desgasificaron con  $\text{N}_2$ . Se añadieron BINAP (141.00 mg, 0.23 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (51.00 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó mediante LC preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 40  $\mu\text{m}$ , 120 g, gradiente de fase móvil: de 90% de heptano, 10% de EtOAc a 60% de heptano, 40% de EtOAc) para dar 779 mg de intermedio 16 (rendimiento del 33%).

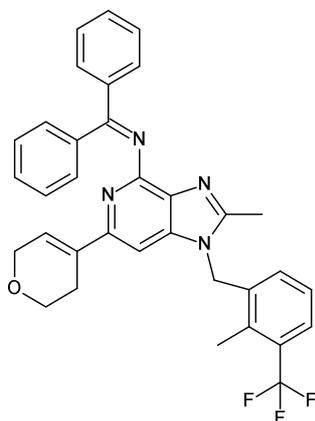
Preparación del intermedio 37:

El experimento se repitió 9 veces en 50 mg de intermedio 16.

Morfolina (10.17  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) se añadió a una solución de intermedio 16 (50.00 mg, 0.096 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (94.17 mg, 0.29 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL). La solución se desgasificó con  $\text{N}_2$  y se añadieron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.1 mg, 0.005 mmol) y DavePhos (1.90 mg, 0.005 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. La capa orgánica se extrajo, se

lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. Las nueve reacciones se combinaron y el residuo bruto resultante se purificó mediante LC preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40  $\mu m$ , 80 g, gradiente de fase móvil: MERCK de 80% de heptano, 20% de EtOAc a 40% de heptano, 60% de EtOAc) para dar 200 mg de intermedio 37 (rendimiento del 40%).

## 5 Ejemplo A7

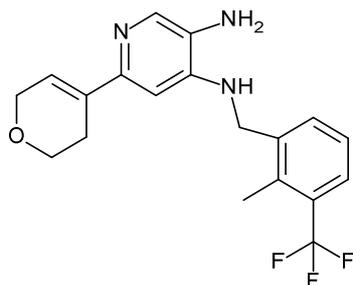
Preparación del intermedio 17:

10 A una solución de intermedio 16 (250.00 mg, 0.48 mmol) en  $H_2O$  (730  $\mu L$ ) y 1,4-dioxano (37.5 mL) se añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (303.60 mg, 1.45 mmol) y  $K_3PO_4$  (306.76 mg, 1.45 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con  $N_2$  y se añadió a la mezcla el ciclo de paladio RuPhos (9.84 mg, 0.012 mmol). La mezcla resultante se calentó a 105  $^{\circ}C$  durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró en vacío. Se realizó una purificación mediante LC preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 40  $\mu m$ , 40 g, gradiente de fase móvil: de 100% de DCM, 0% de MeOH a 97% de DCM, 3% de MeOH) para dar 125 mg de intermedio 17 (rendimiento del 46%).

15 El intermedio en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del intermedio 17, partiendo de los respectivos materiales de partida.

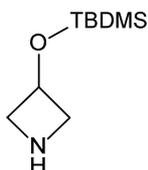
Número del intermedio	Estructura
Intermedio 35 (a partir de intermedio 4)	

## Ejemplo A8

Preparación del intermedio 36:

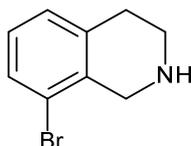
Polvo de hierro (198.05 mg, 1.18 mmol) y AcOH (1.35 mL, 23.64 mmol) se añadieron a una solución de intermedio 35 (465.00 mg, 1.18 mmol) en MeOH (6.2 mL) a ta. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite®. La capa orgánica se extrajo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar 289 mg de intermedio 36 (rendimiento del 67%).

## Ejemplo A9

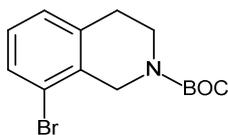
Preparación del intermedio 19:

TBDMSCl (3.30 g, 21.91 mmol) se añadió a una solución de azetidín-3-ol (2.00 g, 18.26 mmol) y TEA (7.61 mL, 54.77 mmol) en DCM (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa saturada (100 mL). La fase orgánica se decantó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 g, gradiente de fase móvil: de 0.5% de NH<sub>4</sub>OH, 5% de MeOH, 95% de DCM a 1.5% de NH<sub>4</sub>OH, 15% de MeOH, 85% de DCM). El producto que contenía las fracciones se recogió y se evaporó a sequedad para dar 2.9 g de intermedio 19 (rendimiento del 85%).

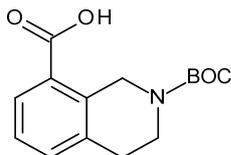
## Ejemplo A10

Preparación del intermedio 21:

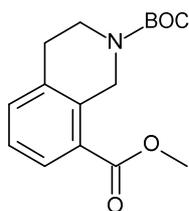
Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (30.20 g, 480.64 mmol) a una mezcla de 8-bromoisoquinolina (20.00 g, 96.13 mmol) en MeOH (300 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se añadió gota a gota a 0 °C dietileterato de trifluoruro de boro (68.22 g, 480.64 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y luego se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (5 mL) y el disolvente se concentró a presión reducida. El líquido restante se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó en vacío para dar 20 g de intermedio 21 (rendimiento del 98%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 22:

Se añadió gota a gota Boc<sub>2</sub>O (25.73 g, 117.88 mmol) a una solución de intermedio 21 (25.00 g, 117.88 mmol) y TEA (32.83 mL, 236.00 mmol) en DCM (300 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido cítrico sat. para enfriar bruscamente la reacción y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó por columna de gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/EtOAc, 3/1, v/v) para dar 35 g de intermedio 22 (rendimiento del 95%).

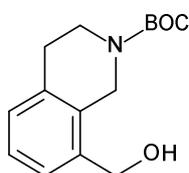
Preparación del intermedio 24:

Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (2.13 g, 9.97 mmol) se disolvió en solución acuosa al 50% de 1,4-dioxano (25 mL) y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.11 g, 19.94 mmol), seguido de Boc<sub>2</sub>O (2.61 g, 11.96 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 14 h. Se añadió Boc<sub>2</sub>O (500.00 mg, 2.30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (20 mL). La solución se acidificó a pH = 2 mediante la adición de HCl 2M. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó durante la noche para dar 2.65 g de intermedio 24 (rendimiento del 96%).



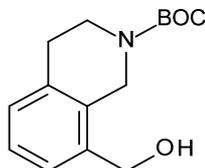
Preparación del intermedio 23:

- 5 Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.58 g, 7.05 mmol) se añadió a una mezcla de intermedio 22 (22.00 g, 70.47 mmol), DPPP (2.91 g, 7.05 mmol) y TEA (49.11 mL, 352.34 mmol) en solución de MeOH/DMF (300 mL, 2:1, v/v). La solución resultante se agitó y se presurizó a 40 psi con CO a 70 ° C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil: de 91% de éter de petróleo, 9% de EtOAc a 83% de éter de petróleo, 17% de EtOAc) para dar 12 g de intermedio 23 (rendimiento del 59%).



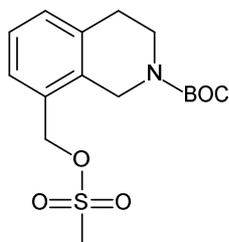
Preparación del intermedio 25:

- 10 Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (493.00 mg, 13.00 mmol) en porciones a una solución de intermedio 23 (5.00 g, 12.01 mmol) en THF (100 mL) a 0 ° C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron gota a gota H<sub>2</sub>O (500 µL) y una solución acuosa 2N de NaOH (500 µL) para enfriar bruscamente la reacción. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con THF. El filtrado se evaporó y el residuo bruto se purificó por columna (gradiente de fase móvil: de 91% de éter de petróleo, 9% de EtOAc a 80% de éter de petróleo, 20% de EtOAc) para dar 3.1 g de intermedio 25 (rendimiento del 97%).



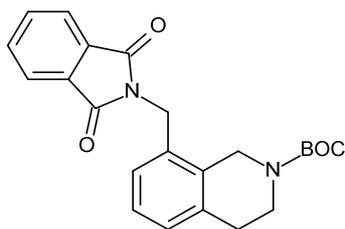
15 Preparación alternativa de intermedio 25:

- 20 A una solución de intermedio 24 (500.00 mg, 1.80 mmol) en THF (18 mL) a 0 °C se añadió complejo de BH<sub>3</sub>.THF (1 M en THF) (1.80 mL, 1.80 mmol). La solución se dejó calentar a ta y luego se calentó a 40 ° C durante 2 h. La mezcla se enfrió luego a 0 °C y se añadió BH<sub>3</sub>.THF (1.80 mL, 1.80 mmol). La solución se dejó calentar a ta y luego se calentó a 50 ° C durante 18 h. El producto bruto se enfrió luego a 0 °C y se añadió BH<sub>3</sub>.THF (5.41 mL, 5.41 mmol). La solución se dejó calentar a ta y luego se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente una solución acuosa 3N de HCl. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 30 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%) para dar 449 mg de intermedio 25 (rendimiento del 95%, aceite incoloro).



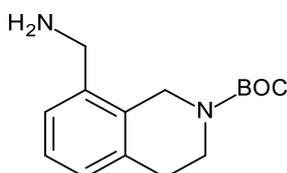
25 Preparación del intermedio 26:

- 30 Se añadió MsCl (5.22 g, 45.6 mmol) a una solución de intermedio 25 (10.00 g, 37.98 mmol) y TEA (10.59 mL, 76 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). La capa orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó en vacío para dar 12.97 g de intermedio 26 (rendimiento quant.) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



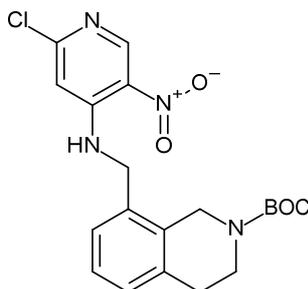
Preparación del intermedio 27:

- 5 Una mezcla de intermedio 26 (12.96 g, 37.96 mmol) y sal potásica de ftalimida (10.55 g, 56.96 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó en vacío y el residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron en vacío. El residuo bruto se purificó mediante columna sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil: de 83% de éter de petróleo, 17% de EtOAc a 75% de éter de petróleo, 25% de EtOAc) para dar 6 g de intermedio 27 (rendimiento del 40%, sólido blanco).



Preparación del intermedio 28:

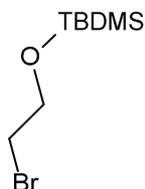
- 10 Hidrazina monohidrato (1.21 g, 22.93 mmol basado en 95% de pureza determinada por LC/MS) se añadió a una solución de intermedio 27 (6.00 g, 15.29 mmol) en EtOH (100 mL) a ta. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo bruto se purificó por columna (eluyente: 100% de EtOAc) para dar 3.5 g de intermedio 28 (rendimiento del 92%).



Preparación del intermedio 29:

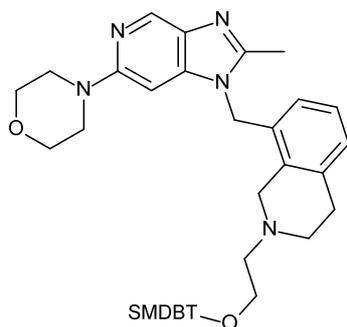
- 15 Una mezcla de intermedio 12 (579.00 mg, 3.00 mmol), intermedio intermedio 28 (866.00 mg, 3.30 mmol) y TEA (1.25 mL, 9 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó en vacío. El residuo bruto se lavó con éter de petróleo y se secó en vacío para dar 1 g de intermedio 29 (rendimiento del 75%, 95% de pureza basado en LC/MS).

Ejemplo A11



Preparación del intermedio 33:

- 20 En un matraz de fondo redondo, se disolvieron TBDMSCl (10.61 g, 70.42 mmol) e imidazol (6.23 g, 91.55 mmol) en DMF (12.5 mL) y la solución se agitó durante 30 min a ta. Luego se añadió 2-bromoetanol (5 mL, 70.42 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío para dar 17 g de intermedio 33 (rendimiento quant., aceite incoloro).



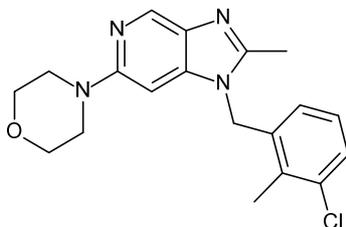
Preparación del intermedio 34:

Una mezcla de compuesto 9a (200.00 mg, 0.49 mmol), intermedio 33 (351.66 mg, 1.47 mmol) y DIPEA (316.65 mg, 2.45 mmol) en ACN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se separó a presión reducida para dar 339 mg de intermedio 34 (rendimiento quant., pureza del 75% basado en LC/MS) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

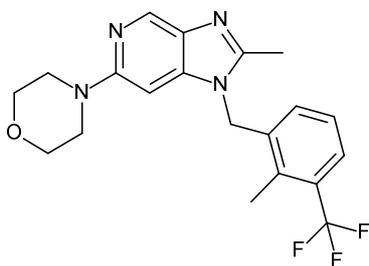


Preparación del compuesto 1:

Una mezcla de intermedio 3 (432.00 mg, 1.30 mmol) y acetaldehído (87.63  $\mu$ L, 1.56 mmol) en 1-butanol (10 mL) se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió acetaldehído (175.26  $\mu$ L, 3.12 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas, luego se agitó a ta durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se decantó, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 30 g, gradiente de fase móvil: de 0.3% de  $NH_4OH$ , 97% de DCM, 3% de MeOH a 0.6% de  $NH_4OH$ , 6% de DCM, 94% de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se cristalizó luego en  $Et_2O$ , se filtró y el sólido se purificó por cromatografía de fase inversa (X-Bridge-C18, 5  $\mu$ m, 30 \* 150 mm gradiente de fase móvil: de 75% de  $NH_4HCO_3$  ac. (0.5%), 25% de ACN a 0% de  $NH_4HCO_3$  ac. (0.5%), 100% de ACN). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 50 mg de compuesto 1 (rendimiento del 11%).

10

15



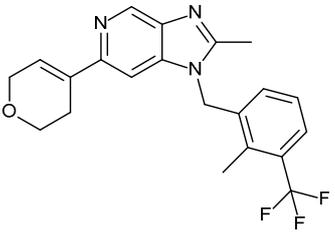
Preparación del compuesto 2:

Una mezcla de intermedio 6 (451.00 mg, 1.23 mmol) y acetaldehído (83.11  $\mu$ L, 1.48 mmol) en 1-butanol (10 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La solución se enfrió a ta y se añadió acetaldehído (166.22  $\mu$ L, 2.95 mmol) y la mezcla se sometió adicionalmente a reflujo durante 6 horas y luego se agitó a ta durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se decantó, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 30 g, gradiente de fase móvil: de 0.3% de  $NH_4OH$ , 97% de DCM, 3% de MeOH a 0.6% de  $NH_4OH$ , 6% de DCM, 94% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 190 mg de compuesto 2 (rendimiento del 39%).

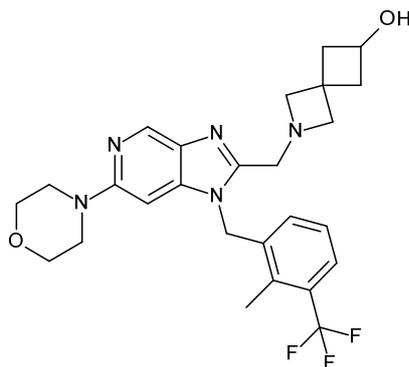
20

25

El compuesto en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación de compuesto 2, partiendo de los respectivos materiales de partida.

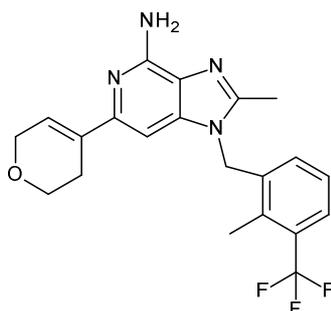
Número de compuesto	Estructura
Compuesto 13 (a partir de intermedio 36)	

Ejemplo B2

Preparación de compuesto 3:

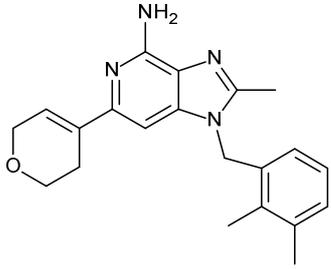
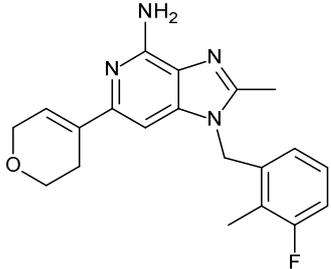
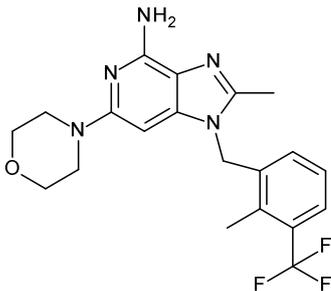
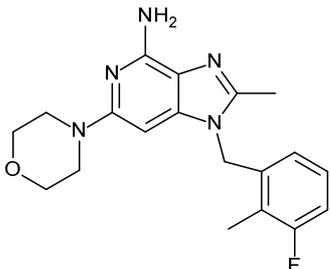
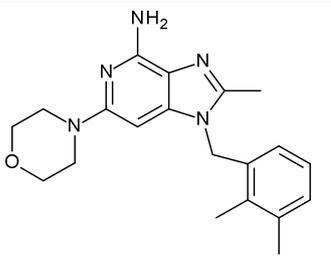
Una mezcla de intermedio 10 (234.00 mg, 0.39 mmol) y LiOH (64.85 mg, 1.55 mmol) en MeOH (5.6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. La mezcla se extrajo con DCM (seis veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: Sílice esférica desnuda 5 µm, 150x30.0 mm, gradiente de fase móvil: de 0.3% de NH<sub>4</sub>OH, 97% de DCM, 3% de MeOH a 1.5% de NH<sub>4</sub>OH, 85% de DCM, 15% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar un aceite incoloro que se recogió con poco DCM y pentano. El disolvente se evaporó en vacío para dar 92 mg de compuesto 3 (rendimiento del 47%, espuma de color amarillo pálido).

Ejemplo B3

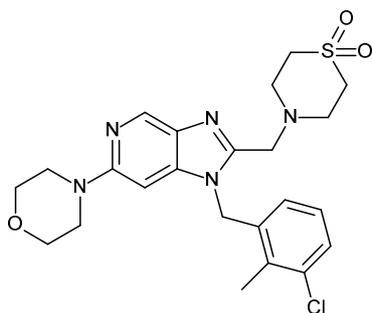
Preparación del compuesto 4:

HCl (1M en H<sub>2</sub>O) (2.12 mL, 2.12 mmol) se añadió a una solución de intermedio 17 (120.00 mg, 0.21 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 %) a la mezcla hasta pH básico. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se extrajo, se lavó con agua, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN y el precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y secó en vacío para dar 25 mg de compuesto 4 (rendimiento del 35%).

Los compuestos en la Tabla que figura a continuación se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación de compuesto 4, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 12	
Compuesto 14	
Compuesto 15 (a partir de intermedio 37)	
Compuesto 16	
Compuesto 17	

Ejemplo B4



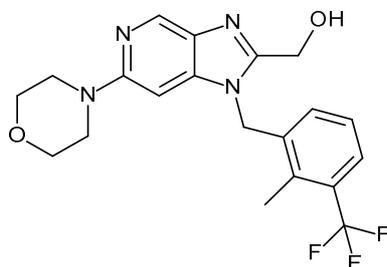
Preparación del compuesto 5:

Una mezcla de intermedio 18 (176.52 mg, 0.48 mmol) y tiomorfolina 1,1-dióxido (96.52 mg, 0.71 mmol) en DCM (6 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (201.77 mg, 0.95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$ . Se decantó la fase orgánica, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice desnuda irregular, 150 g, gradiente de fase móvil: de 98% de DCM, 2% de MeOH ( $NH_4OH$  al 10%) a 87% de DCM, 13% de MeOH ( $+NH_4OH$  al 10%)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa (X-Bridge-C18, 5  $\mu m$ , 30 \* 150 mm gradiente de fase móvil: de 75% de  $NH_4HCO_3$  ac. (al 0.5%), 25% de ACN a 35% de  $NH_4HCO_3$  ac. (al 0.5%), 65% de ACN). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 49 mg de compuesto 5 (rendimiento del 21%).

El compuesto en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación de compuesto 5, partiendo de los respectivos materiales de partida.

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 8	

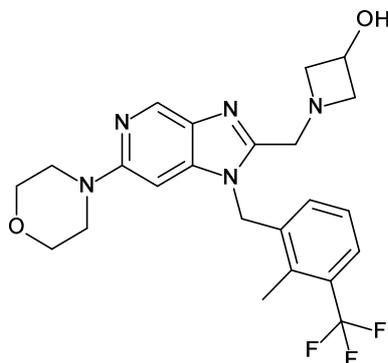
Ejemplo B5



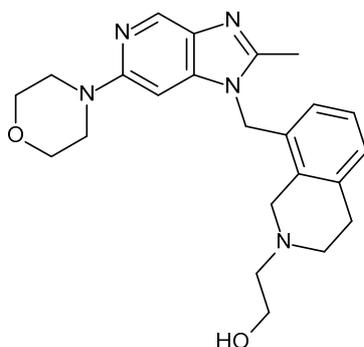
Preparación del compuesto 6:

$NaBH_4$  (28.07 mg, 0.74 mmol) se añadió en porciones a 5  $^{\circ}C$  a una solución de intermedio 7 (250.00 mg, 0.62 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con DCM. Se decantó la fase orgánica, se filtró a través de Chromabond® y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en  $CH_3CN$  y el precipitado se filtró, se lavó con  $Et_2O$  y secó en vacío para dar 229 mg de compuesto 6 (rendimiento del 91%).

## Ejemplo B6

Preparación del compuesto 7:

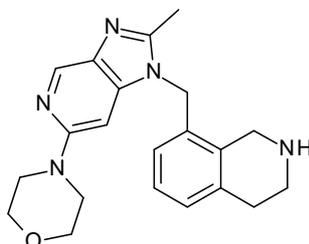
5 TBAF (1M en THF) (955.00  $\mu$ L, 0.96 mmol) se añadió a 5 °C a una solución de intermedio 20 (275.00 mg, 0.48 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa al 10 % de  $K_2CO_3$ . La capa orgánica se decantó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró hasta la precipitación. El precipitado se filtró, se lavó con  $CH_3CN$  y  $Et_2O$  y secó en vacío para dar 130 mg de compuesto 7 (rendimiento del 59%).

Preparación del compuesto 11:

10 Una mezcla de intermedio 34 (339.00 mg, 0.49 mmol basado en una pureza del 75% determinada por LC/MS) y TBAF (1M en THF) (2.45 ml, 2.45 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua (50 mL) y se diluyó con  $EtOAc$  (100 mL). La capa acuosa se extrajo con  $EtOAc$  (dos veces) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: Phenomenex Gemini 150\*25 mm\*10  $\mu$ m, caudal 25 mL/min, gradiente de fase móvil de 85% de agua (que contiene 0.05% de amoníaco), 15% de  $CH_3CN$  a 55% de agua (que contiene 0.05% de amoníaco), 45% de  $CH_3CN$ , de 0 a 10 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron en vacío para dar 53 mg del compuesto 11 (rendimiento del 30%)

15

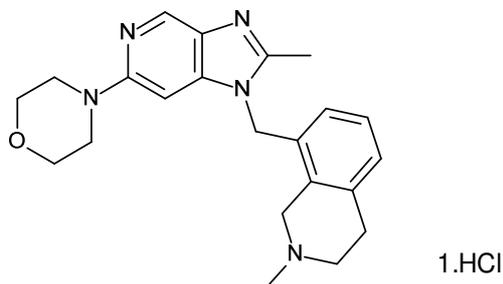
## Ejemplo B7

Preparación de compuesto 9ay compuesto 9b (1.HCl):

20 Una mezcla de intermedio 32 (800.00 mg, 1.73 mmol) en solución de TFA/DCM (10 mL, 1:3 v/v) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se separó en vacío y el residuo se vertió en agua y el pH se ajustó ( $pH > 7$ ). El producto se extrajo con DCM y la capa orgánica se recogió, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó en vacío para dar el compuesto 9a (450 mg; 64% basado en una pureza por LC/MS del 89%). Se purificaron 150 mg de compuesto 9a. por HPLC (Columna: Gemini 150\*25 mm, 5  $\mu$ m, caudal: 25 mL/min, gradiente de fase móvil de 100% de agua (que contiene 0.1% de HCl), 0% de  $CH_3CN$  a 75% de agua, 25% de  $CH_3CN$ , de 0 a 16 min). Las fracciones que contenían producto se recogieron y el disolvente se concentró en vacío para dar 68 mg de compuesto 9b (1.HCl) (rendimiento del 46%).

25

## Ejemplo B8

Preparación del compuesto 10:

Una mezcla de compuesto 9a (163.35 mg, 0.40 mmol) y paraformaldehído (1.80 g, 20.00 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4.24 g, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante otras 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en vacío. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: Gemini 150\*25 mm, 5 μm, caudal: 25 mL/min, gradiente de fase móvil de 100% de agua (que contiene 0.1% de HCl), 0% de CH<sub>3</sub>CN a 75% de agua, 25% de CH<sub>3</sub>CN, de 0 a 16 min). Las fracciones que contenían producto se recogieron y el disolvente se concentró en vacío para dar 96 mg de compuesto 10 (1.HCl) (rendimiento del 57%).

**C. Parte analítica****LCMS** (cromatografía de líquidos/espectrometría de masa)

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

El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

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

De aquí en adelante, "SQD" significa detector de cuadrupolo simple, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano con puente/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector de matriz de diodos, "MSD" detector selectivo de masas.

Tabla: Códigos del método de CLEM (flujo expresado en mL/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

ES 2 818 620 T3

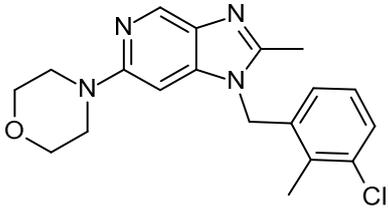
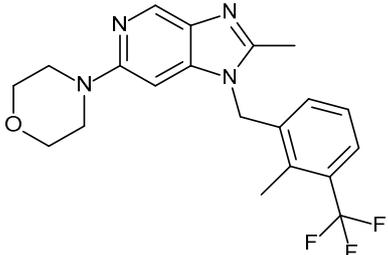
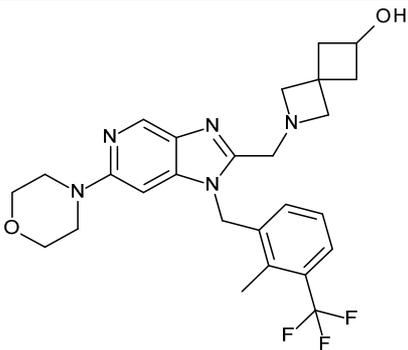
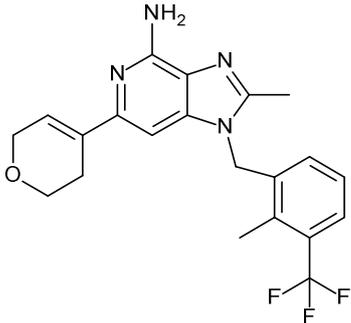
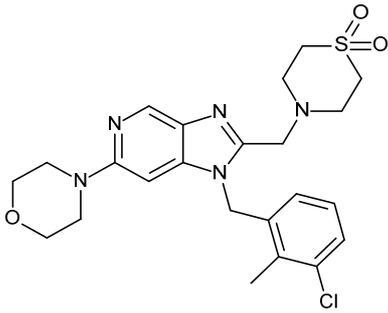
Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo (mL/min)	Tiempo de ejecución
					T (° C)	
1	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: 95 % de CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 mM/5 % de CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 84.2% de A durante 0.49 min a 10.5% de A en 2.18 min, mantenido durante 1.94 min, de nuevo a 84.2% de A en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min.	0.343	6.2
					40	
2	Agilent 1200, MSD 6110	Agilent TC-C18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: agua (+ TFA al 0.1%), B: CH <sub>3</sub> CN (+ TFA a 0.1%)	De 100% de A durante 1 min a 40% de A en 4 min, a 15% de A en 2.5 min, de nuevo a 100% de A en 2 min, mantenido durante 0.5 min.	0.8	10
					50	
3	Agilent 1200, MSD 6110	XBridge ShieldRP18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: agua (+ al NH <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O 0.05%), B: CH <sub>3</sub> CN	De 100% de A durante 1 min a 40% de A en 4 min, a 5% de A en 2.5 min, de nuevo a 100% de A en 2 min, mantenido durante 0.5 min.	0.8	10
					40	

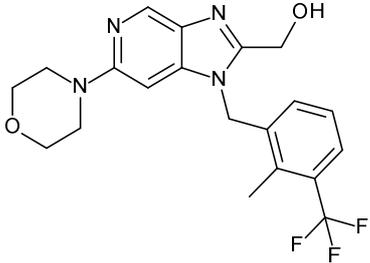
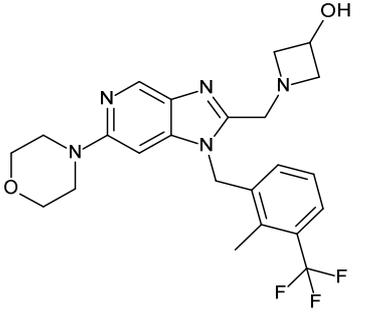
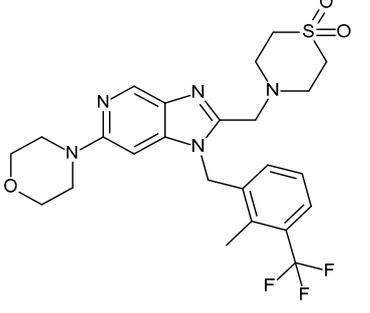
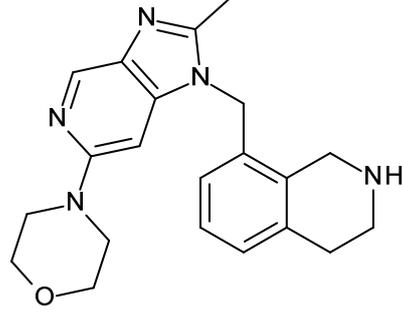
**Punto de fusión (DSC o K)**

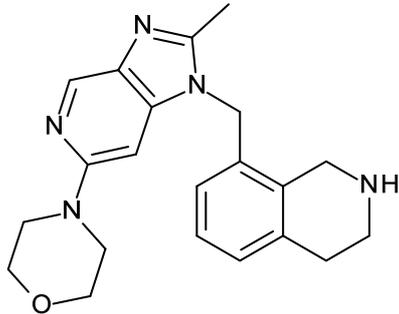
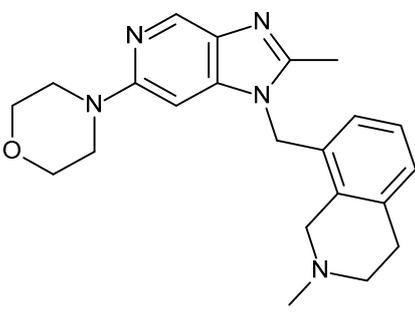
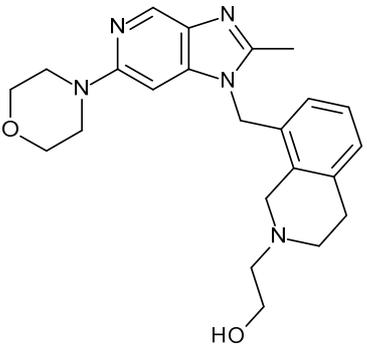
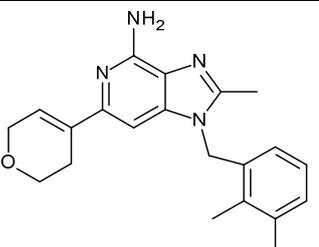
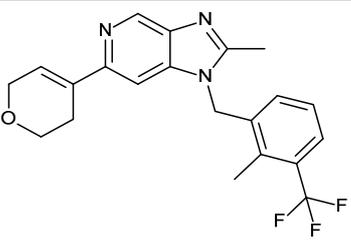
Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (PF) con un DSC1 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima era 350°C. Los valores son valores pico.

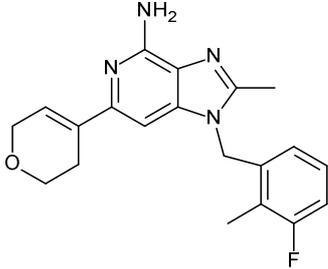
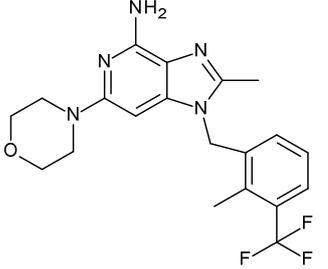
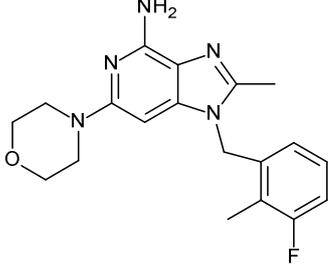
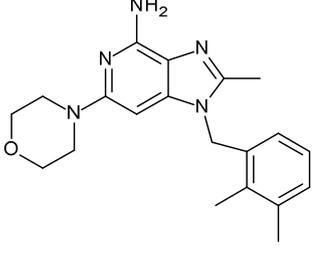
- 5 Para una serie de compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente de Kofler (K), que consistía en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un puntero móvil y una escala de temperatura en grados Celsius:

Tabla: N° significa número de compuesto, PF significa punto de fusión (°C), R<sub>t</sub> significa tiempo de retención (min)

Nº	Compuesto	PF (°C)	Kofler (K) DSC	$\alpha$ Rt	[M+H] <sup>+</sup>	Método de LC/MS
1		177	K	2.62	357	1
2		136	K	2.70	391	1
3		78	K	2.51	502	1
4		225	DSC	2.73	403	1
5		238	K	2.47	490	1

Nº	Compuesto	PF (°C)	Kofler (K)	$\alpha_D^{20}$	Rt	[M+H] <sup>+</sup>	Método de LC/MS
6		219	K		2.49	407	1
7		255	K		2.44	462	1
8		260	K		2.54	524	1
9a		-	-	-	-	-	-

Nº	Compuesto	PF (°C)	Kofler (K) o DSC	$\alpha$	Rt	[M+H] <sup>+</sup>	Método de LC/MS
9b	 <p>1. HCl</p>				2.69	364	2
10	 <p>1.HCl</p>				2.68	378	2
11					3.58	408	3
12		219	DSC		2.59	349	1
13		172	DSC		2.73	388	1

Nº	Compuesto	PF (°C)	Kofler (K) o DSC	Rt	[M+H] <sup>+</sup>	Método de LC/MS
14		248	K	2.49	353	1
15		234	DSC	2.66	406	1
16		253	DSC	2.42	356	1
17		222	DSC	2.46	352	1

**RMN**

Los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un Bruker Avance 500 III utilizando un bloqueo interno de deuterio y equipado con cabezal de sonda de triple resonancia inversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N TXI). Los desplazamientos químicos (δ) se reseñan en partes por millón (ppm) Los valores de J se expresan en Hz.

- 5 Compuesto 1: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.47 (s, 1 H) 7.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.08 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.08 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 3.65 - 3.72 (m, 4 H) 3.33 - 3.36 (m, 4 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.45 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H).

Compuesto 3:

- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 5.53 (s, 2 H) 4.87 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.66 - 3.70 (m, 4 H) 3.65 (s, 2 H) 3.34 - 3.36 (m, 4 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.96 - 3.06 (m, 4 H) 2.48 - 2.49 (m, 3 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.03 - 2.13 (m, 2 H) 1.61 - 1.73 (m, 2 H)

**Compuesto 4:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.27 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.56 - 6.60 (m, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.06 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 4.18 - 4.22 (m, 2 H) 3.75 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 2.51 (s, 3 H, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.38 - 2.43 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H).

#### Farmacología

#### 5 Ensayos de Unión a Enzimas (KINOMEscan®)

Las afinidades de unión a enzimas quinasa de compuestos descritos en esta memoria se determinaron utilizando la tecnología KINOMEscan realizada por DiscoverX Corporation, San Diego, California, EE.UU. ([www.kinomescan.com](http://www.kinomescan.com)). La Tabla A reseña los valores K<sub>d</sub> (nM) obtenidos, siendo K<sub>d</sub> la constante de unión del inhibidor ('n.d.' significa no determinado):

Nº de Co.	K <sub>d</sub> PIK3Cα_h (µM)	K <sub>d</sub> PIK3Cβ_h (µM)	K <sub>d</sub> PIK3Cδ_h (µM)	K <sub>d</sub> PIK3Cγ_h (µM)	K <sub>d</sub> MTOR_h (µM)
2	3.7	0.002	1.5	22.4	>30.2
1	2.1	0.002	0.6	9.5	30.2
5	2.6	0.004	1.5	>30.2	>30.2
6	2.8	0.001	0.8	18.2	30.2
7	2.2	0.003	1.1	>30.2	4.6
8	11.0	0.011	2.6	>30.2	>30.2
3	1.6	0.001	0.2	>30.2	>30.2
9	>30.2	0.079	5.1	>30.2	>30.2
10	26.9	0.100	4.2	>30.2	>30.2
11	8.7	0.027	1.3	32.4	>30.2
4	17.0	0.009	4.3	>30.2	>30.2
12	13.2	0.003	0.7	>30.2	>30.2
13	5.9	0.003	1.3	17.0	>30.2
14	>30.2	0.011	3.3	21.9	>30.2
16	>30.2	0.132	5.6	>30.2	>30.2
15	18.2	0.398	6.3	>30.2	>30.2
17	8.3	0.019	1.5	>30.2	>30.2

#### 10 Ensayos celulares:

La actividad celular de inhibidores de PI3Kβ se determinó cuantificando la fosforilación de Akt en células PC-3. Los Akt fosforilados en Ser473 y Thr308 se midieron utilizando un ensayo de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD) y anticuerpos primarios específicos a partir de MSD.

15 El día 1, las células PC3 (ATCC # CRL-14351) se sembraron en placas PerkinElmer MW96 a 25.000 células por pocillo, en 75 µl de medio de cultivo completo (DMEM alta glucosa, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich) que contenía un 10 % de FCS inactivado por calor e incubado a 37 °C, el 5 % de CO<sub>2</sub> durante 24 horas. El día 2, se añadió compuesto o DMSO (0.3 %) y las células se incubaron adicionalmente durante 60 minutos a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> en un volumen total de 100 µl de medio.

20 El ensayo de fosfoproteína se ejecutó de acuerdo con las instrucciones del vendedor en el kit de lisado de células completas del ensayo Phospho-Akt (Ser473) (MSD # K15100D-3) y el kit de lisado de células completas del ensayo Phospho-Akt (Thr308) (MSD # K151DYD-3) utilizando el tampón de lisis, bloqueo y lavado proporcionado.

25 En síntesis, al final del periodo de tratamiento de las células, los medios se separaron mediante aspiración y las células adherentes se lisaron en 50 µl de tampón de lisis enfriado con hielo. Placas MSD se suministran pre-revestidas con anticuerpos de captura para Phospho-Akt (Ser473 y Thr308). Después del bloqueo, se añadieron los lisados de placas de cultivo tisular y las placas se lavaron. Después, se añadió una disolución que contenía el anticuerpo de detección

(anti-Akt total conjugado con un marcador Sulfo-tag de compuesto-MSD electroquimioluminiscente). Las señales se detectaron utilizando un aparato MSD SECTOR Imager 6000 y son proporcionales a los títulos de fosfo-Akt.

5 Los datos se procesaron. El porcentaje de inhibición se representó frente a la concentración log de compuestos de ensayo y la curva sigmoideal log de la concentración-efecto de mejor ajuste se calculó mediante análisis de regresión no lineal. A partir de estas curvas de concentración-respuesta se calcularon los valores de  $CI_{50}$ . Para el ajuste de las curvas se utilizaron cinco concentraciones.

La Tabla B reseña los valores  $CI_{50}$  (nM) obtenidos ('n.d.' significa no determinado):

Nº de Co.	$CI_{50}$ pAkt_S473 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ pAkt_Thr308 ( $\mu$ M)
1	0.04	0.03
2	0.18	0.43
3	0.07	0.04
4	~0.14	0.15
5	~0.1	0.13
6	0.05	0.04
7	0.48	0.39
8	n.d.	0.29
9	~0.48	~0.46

Nº de Co.	$CI_{50}$ pAkt_S473 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ pAkt_Thr308 ( $\mu$ M)
10	>0.51	>0.51
11	>0.51	>0.51
12	0.31	0.11
13	0.17	0.08
14	0.32	0.22
15	0.12	0.09
16	0.41	0.18
17	~0.23	0.19

10 Ejemplos de composición profética

"Ingrediente activo" (i.a.), tal como se utiliza a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

15 *1. Comprimidos*

Principio activo	5-50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg

20 Estearato de magnesio 5 mg

Almidón de papa hasta 200 mg

*2. Suspensión*

Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga 1-5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio,

25 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

*3. Inyectable*

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

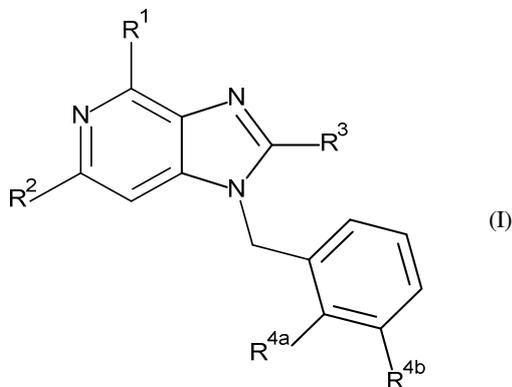
4. Pomada

	Principio activo	5-1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
5	Petróleo blanco	15 g
	Agua	hasta 100 g

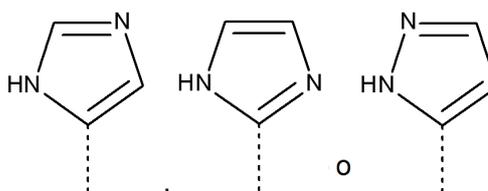
En este Ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

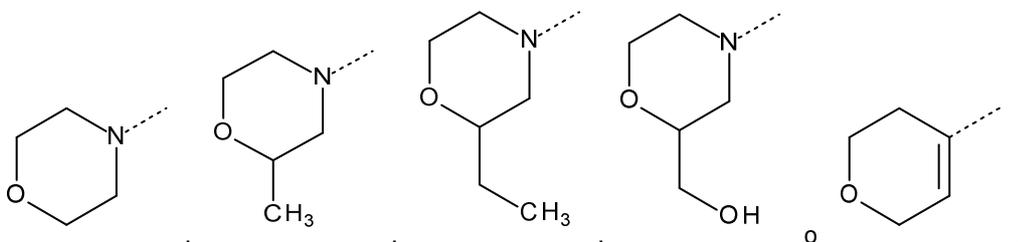


5 un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en donde



R<sup>1</sup> representa hidrógeno, -C(=O)OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> representa

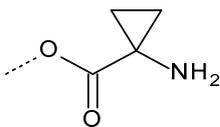


10 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>9</sup>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,

-C(=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

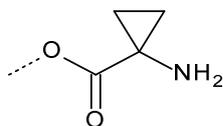
15 -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, , -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1</sup>,

-O-C(=O)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>;

R<sup>9</sup> representa Het<sup>1</sup>, fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>,



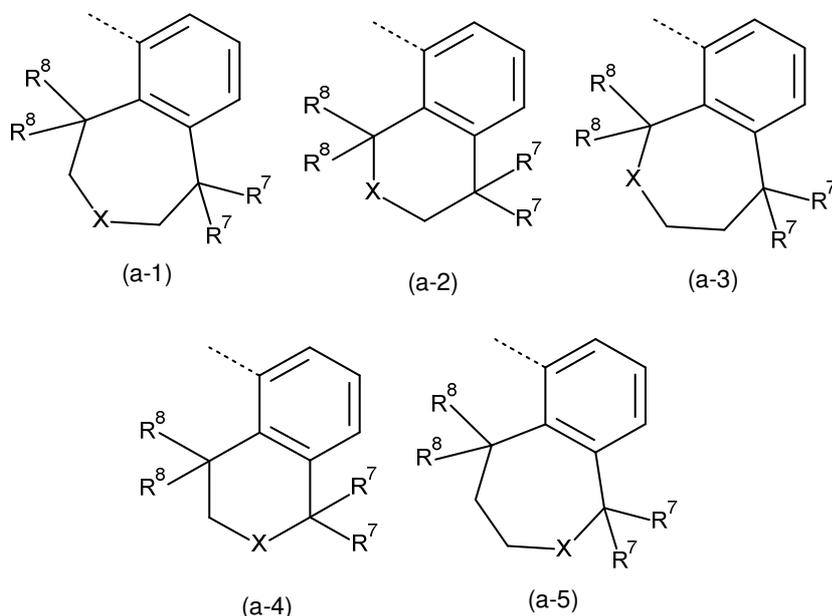
-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, o -NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

Ar representa fenilo, opcionalmente sustituido con un hidroxilo.

5 R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, Het<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y Het<sup>a</sup>;

R<sup>4b</sup> representa hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5):



10 X representa -NH-, -O-, -N(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxialquilC<sub>1-3</sub>)-;

ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; o ambos sustituyentes R<sup>7</sup> se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

15 ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o ambos sustituyentes R<sup>8</sup> se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un -OH;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un -OH;

20 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>oxi, fluoro, ciano y alquilo C<sub>1-4</sub>sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

25 Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

5 cada Het<sup>a</sup>, independientemente, representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub>sustituido con un hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo B;

10 el Anillo B representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente entre O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

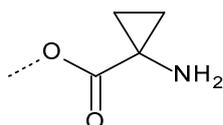
o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

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

15 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido en el mismo átomo de carbono con un -OH y con un Het<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH,

-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>) alquilo C<sub>1-4</sub>,



-O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,

,-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, Het<sup>1</sup>,

20 -O-C(=O)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> y -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>;

R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, y -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>4b</sup> representa hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25 o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo de fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5);

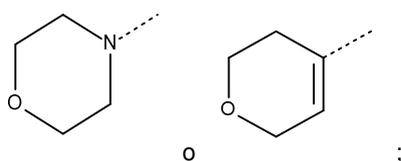
ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno;

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -NH<sub>2</sub>;

30 R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y Het<sup>1</sup>;

R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4b</sup> representa halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

35 o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se toman juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos una estructura de Fórmula (a-2);

X representa -N(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxialquilC<sub>1-3</sub>)-;

ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno;

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno;

5 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes hidroxilo; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, Anillo A;

Anillo A representa ciclobutilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo;

p representa 2.

10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X representa -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)- o -N(hidroxi-alquilo C<sub>1-3</sub>)-.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH y Het<sup>1</sup>.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

15 R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, Het<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y Het<sup>a</sup>;

R<sup>4b</sup> representa hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

R<sup>4a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>4b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

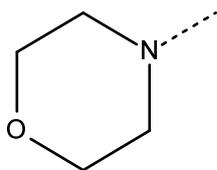
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

ambos sustituyentes R<sup>7</sup> son hidrógeno, y en donde

ambos sustituyentes R<sup>8</sup> son hidrógeno.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

25 R<sup>2</sup> representa



10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

11. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30 12. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

13. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

35

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad o afección es cáncer.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o afección es cáncer de próstata.