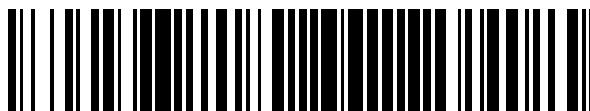


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 847 897**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2013 PCT/GB2013/052720**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060767**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2013 E 13780387 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 2909196**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos bicíclicos y sus usos en terapia**

30 Prioridad:

**19.10.2012 GB 201218862**

**19.10.2012 US 201261716086 P**

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

**04.08.2021**

73 Titular/es:

**ASTEX THERAPEUTICS LTD. (100.0%)  
436 Cambridge Science Park Milton Road  
Cambridge CB4 0QA, GB**

72 Inventor/es:

**CHESSARI, GIANNI;  
JOHNSON, CHRISTOPHER NORBERT;  
PAGE, LEE WILLIAM;  
BUCK, ILDIKO MARIA;  
DAY, JAMES EDWARD HARVEY;  
HOWARD, STEVEN;  
SAXTY, GORDON;  
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM y  
HOPKINS, ANNA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 847 897 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

Compuestos heterocíclicos bicíclicos y sus usos en terapia

### 5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos bicíclicos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

10

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

#### **Familia IAP**

15 La familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) comprende de 8 miembros, XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP, ILP2, ML-IAP, survivina y BRUCE (también conocida como Apollon). Se ha descrito que los miembros de la familia IAP inhiben la muerte celular programada mediante su capacidad para inhibir directamente a los miembros de la familia de enzimas apoptóticas de las caspasas, aunque la función exacta de los 8 miembros aún no se ha definido completamente. La característica estructural común de todos los miembros de la familia IAP es un pliegue de unión al  
20 cinc de ~70 aminoácidos denominado el dominio por repetición IAP de baculovirus (BIR), que está presente en una a tres copias.

Muchas interacciones entre las IAP y otras proteínas son mediadas mediante un surco superficial en el dominio BIR. Los dominios BIR se pueden clasificar por su especificidad de unión a los péptidos. Hay tres tipos de dominios BIR:  
25 los dominios de tipo III (capaces de unir péptidos de caspasa (y similares a la caspasa) con especificidad por la prolina en la tercera posición (P3) (por ejemplo, el BIR3 de la XIAP), los dominios de tipo II (como los dominios de tipo III, pero que carecen del requisito de prolina, por ejemplo, el BIR2 de la XIAP) y los dominios de tipo I (que no unen caspasas ni péptidos similares, por ejemplo, el BIR1 de la XIAP) (Eckelman y col. Cell Death and Differentiation 2008; 15: 920-928). Los BIR son dominios pequeños (~70 aminoácidos) coordinados con Zn y varias proteínas usan su extremo N-  
30 terminal para interactuar con los surcos de los dominios BIR. Los antagonistas de los BIR impiden que las caspasas se unan a los BIR y, por lo tanto, dan como resultado una actividad de la caspasa aumentada, induciendo de ese modo la autoubicuitinación y la degradación proteasómica de las IAP.

Las IAP están sobreexpresadas en muchos cánceres, entre otros, el cáncer renal, melanoma, cáncer de colon,  
35 pulmón, mama, ovario y próstata (Tamm y col., Clin. Cancer Research 2000; 6(5): 1796-803) y están implicadas en el crecimiento tumoral, la patogénesis y la resistencia a la quimioterapia y la radioterapia (Tamm 2000).

#### **XIAP**

40 La XIAP es una proteína de 57 kDa con tres dominios BIR, el segundo y el tercero de los cuales unen caspasas y un dedo de cinc de tipo RING (ligasa E3). La XIAP une varias proteínas además de las caspasas, entre otras, sustratos de ligadura tales como la TAK1 y el cofactor TAB1, la MURR1 implicada en la homeostasis de cobre (Burstein y col., EMBO 2004; 23: 244-254), inhibidores endógenos tales como el segundo activador de caspasas derivado de mitocondrias (SMAC), y aquellas con una función menos clara tales como MAGE-D1, NRAGE (Jordan y col., J. Biol.  
45 Chem. 2001; 276: 39985-39989).

El dominio BIR3 une e inhibe la caspasa-9, una caspasa apical en la vía mitocondrial de activación de caspasa. Un surco en la superficie del dominio BIR3 interactúa con el extremo N-terminal de la subunidad pequeña de la caspasa-9, lo que bloquea la caspasa-9 en su forma monomérica inactiva con un sitio catalítico incompetente (Shiozaki y col.,  
50 Mol. Cell 2003; 11: 519-527).

Además de la unión a caspasa, la XIAP también inhibe la apoptosis mediante otros mecanismos. La XIAP forma un complejo con la TAK1 cinasa y su cofactor TAB1 que conduce a la activación de las vías de transducción de señal de JNK y MAPK que, a su vez, conduce a la activación de NFκB (Sanna y col., Mol Cell Biol 2002; 22: 1754-1766). La  
55 XIAP también activa el NFκB favoreciendo la traslocación del NFκB al núcleo y la degradación de la IκB (Hofer-Warbinek y col., J. Biol. Chem. 2000; 275: 22064-22068, Levkau y col., Circ. Res. 2001; 88: 282-290).

Las células transfectadas con XIAP son capaces de bloquear la muerte celular programada en respuesta a varios estímulos apoptóticos (Duckett y col., EMBO 1996; 15: 2685-2694, Duckett y col., MCB 1998; 18: 608-615, Bratton,  
60 Lewis, Butterworth, Duckett y Cohen, Cell Death and Differentiation 2002; 9: 881-892).

La XIAP se expresa de forma ubicua en todos los tejidos normales, pero se encuentra patológicamente elevada en muchas leucemias agudas y crónicas, los tumores de próstata, pulmón, renales y en otros tipos de tumores (Byrd y col., 2002; Ferreira y col., 2001; Hofmann y col., 2002; Krajewska y col., 2003; Schimmer y col., 2003; Tamm y col., 2000). En la leucemia mieloide aguda (LMA) de novo, la expresión de XIAP está correlacionada con los subtipos mielomonocíticos M4/M5 según la escala franco-americana-británica (FAB) ( $P < 0,05$ ) y con la expresión de marcadores monocíticos en los blastos de la LMA. Además, se encontró que la XIAP está sobreexpresada en los monocitos normales, pero es indetectable en los granulocitos. En la LMA, la expresión de XIAP fue significativamente inferior en los pacientes con una citogenética favorable, en comparación con aquellos con una citogenética intermedia o deficiente ( $n = 74$ ;  $P < 0,05$ ) (Tamm y col., Hematol. J. 2004; 5(6): 489-95).

La sobreexpresión vuelve a las células resistentes a la politerapia y está asociada a malos resultados clínicos en enfermedades como la LMA, el cáncer renal, el melanoma (Tamm y col., Clin. Cancer Research 2000; 6: 1796-1803) y el cáncer de pulmón (Hofmann y col., J. Cancer Res. Clin. Oncology 2002; 128(10): 554-60).

La XIAP se traduce mediante un mecanismo independiente de cap de inicio de la traducción que está mediado por un único elemento de la secuencia del sitio de entrada interno al ribosoma (IRES) situado en su región 5' no traducida. Esto permite que el ARNm de la XIAP se traduzca activamente en condiciones de estrés celular, condiciones en las que se inhiben la mayor parte de las síntesis de proteínas celulares. La regulación positiva traduccional de la XIAP en respuesta al estrés aumenta la resistencia a la muerte celular inducida por la radiación (Holcik y col., Oncogene 2000; 19: 4174-4177).

La inhibición de la XIAP se ha investigado *in vitro* mediante varias técnicas, entre las que se incluyen el silenciamiento del ARN, la inactivación de genes, los miméticos de ligandos peptídicos y los antagonistas de molécula pequeña, y ha demostrado favorecer la apoptosis como monoterapia y sensibilizar muchos tipos de tumores a la quimioterapia, incluyendo, de vejiga (Kunze y col., 2008; 28(4B): 2259-63). Los ratones con inactivación de XIAP nacen con la frecuencia mendeliana esperada, sin defectos físicos o histológicas obvios y con esperanzas de vida normales (Harlin y col., Mol. Cell Biol. 2001; 21(10): 3604-3608). Esto indica que la carencia de actividad de la XIAP no es tóxica en los tejidos normales y permite un margen terapéutico sobre las células tumorales. Otros estudios han descrito que la XIAP es un discriminador crítico entre la apoptosis en células de tipo 1 y tipo 2, lo que incluye los hepatocitos, y, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con hepatopatías subyacentes (Jost y col., Nature, 2009, 460, 1035-1041). Se observó que los niveles de cIAP1 y cIAP2 se regulan positivamente en los ratones con inactivación de XIAP y que pueden proteger de la patología mediante un mecanismo compensador, lo que indica que, para una inactivación funcional, puede ser necesaria la inhibición total. De forma similar, los ratones con inactivación de cIAP1 y cIAP2 también son asintomáticos (Conze y col., Mol. Biol. Cell 2005; 25(8): 3348-56). Mientras que la falta de una cualquiera de las IAP no produjo un fenotipo evidente en los ratones, la supresión de cIAP1 con cIAP2 o XIAP dio como resultado una letalidad embrionaria media (Moulin, EMBO J., 2012).

Los antagonistas endógenos de las IAP, tales como el SMAC, se han usado para validar los miembros de esta familia como dianas para los agentes terapéuticos. Las células tumorales quimiosensibles a los péptidos de SMAC, y en combinación con platinos y ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TRAIL), en los xenoinjertos, dan como resultado el retraso del crecimiento tumoral (Fulda y col., Nat. Med. 2002; 808-815; Yang y col., Cancer Res. 2003; 63: 831-837).

Se identificó que un producto natural, la embelina, se unía en el surco superficial del dominio BIR3 de la XIAP con una afinidad similar al péptido de SMAC natural. La embelina induce la apoptosis en estirpes celulares *in vitro* y da como resultado el retraso del crecimiento tumoral en los xenoinjertos (Nikolovska-Coleska y col., J. Med. Chem. 2004; 47(10): 2430-2440; Chitra y col., Chemotherapy 1994; 40: 109-113).

Se han desarrollado oligonucleótidos antisentido de XIAP como agentes terapéuticos para tumores sólidos y neoplasias hematológicas. *In vitro*, estos oligonucleótidos antisentido han demostrado reducir los niveles de expresión proteica en ~70 %, inducir la apoptosis, sensibilizar a las células a la quimioterapia y retrasar el crecimiento tumoral *in vivo*. Uno de estos agentes, AEG351156, se ha estudiado en ensayos clínicos (Hu y col., Clin. Cancer Res. 2003; 9: 2826-2836; Cummings y col., Br. J. Cancer 2005; 92: 532-538).

Entre los antagonistas de molécula pequeña de la XIAP desarrollados se incluyen los peptidomiméticos, así como agentes sintéticos. Los peptidomiméticos que se dirigen al dominio BIR3, lo que simula la alteración del SMAC provocada por la unión de la caspasa-9 a la XIAP, han demostrado la inducción de la apoptosis en varias estirpes celulares tumorales como monoterapia, así como los quimiosensibilizadores, y se están investigando clínicamente en mayor profundidad (Oost y col., J. Med. Chem. 2004; 47: 4417-4426; Sun y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005; 15:

793-797).

Los antagonistas de molécula pequeña sintéticos de los dominios BIR3 y BIR2 también presentan actividad antitumoral en varios modelos diferentes, entre otros, en la inducción de la apoptosis mediante tinción con anexina-V y en las CI50 de <10  $\mu\text{M}$  contra más de un tercio del panel de la estirpe celular NCI60. Los antagonistas de la XIAP también indujeron la muerte celular dependiente de la dosis en cultivos primarios de células de leucemia en 5 de cada 5 estirpes celulares de leucemia linfocítica crónica y en 4 de cada 5 estirpes celulares de leucemia mieloide aguda (Schimmer y col., Cancer Cell 2004; 5: 25-35; Berezovskaya y col., Cancer Res. 2005; 65(6): 2378-86).

10 Los niveles elevados de proteína XIAP en las estirpes celulares tumorales fueron inversamente proporcionales a la sensibilidad a algunos fármacos anticancerosos, particularmente citarabina y otros nucleósidos (Tamm y col., Clin. Cancer Research 2000; 6: 1796-1803). La inhibición de la XIAP potencia la actividad antitumoral inducida el TRAIL en dos modelos preclínicos de cáncer pancreático *in vivo* (Vogler 2008). Los estudios de expresión génica y transfección indican la expresión aumentada del supresor de la apoptosis XIAP desempeña una función importante en la resistencia a la anoikis y en la supervivencia de las células de carcinoma de próstata humano circulantes, favoreciendo de ese modo la metástasis. Se encontró que los antagonistas de molécula pequeña eran antimetastásicos en estos modelos (Berezovskaya y col., Cancer Res. 2005; 65(6): 2378-86).

También se encontró que la XIAP estaba implicada en otras vías asociadas al cáncer y otras enfermedades y estas también se pueden beneficiar de los agentes dirigidos a la XIAP. La actividad de ligasa E3 del dominio de dedo RING de la XIAP permite la unión tanto a la TAB1 como a un receptor de la BMP (tipo 1) cadena arriba, lo que indica que la XIAP puede señalizar en una vía mediada por el TGF- $\beta$  (Yamaguchi y col., EMBO 1999; 179-187). Se ha descrito que la sobreexpresión de la cinasa de adhesión focal (FAK) da como resultado la expresión de la XIAP regulada positivamente (Sonoda y col., J. Biol. Chem. 2000; 275: 16309-16315). Las ligasas E3 son dianas terapéuticas interesantes y se están desarrollando moléculas que se dirigen a esta actividad en otras proteínas tales como la MDM2 (Vassilev y col., Science 2004; 303: 844-848). La inhibición directa o indirecta de la actividad de ligasa de la XIAP también puede ser útil en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. La señalización apoptótica mal regulada, que se produciría como consecuencia de la inhibición de la función de las IAP en el control de la muerte celular programada, también se ha visto implicada en muchas enfermedades, incluyendo, en trastornos asociados a la acumulación de células (por ejemplo, cáncer, autoinmunidad, inflamación y restenosis) o en trastornos en los que la apoptosis excesiva da como resultado la pérdida de células (por ejemplo, ictus, insuficiencia cardíaca, neurodegeneración, tal como en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia (ictus, infarto de miocardio) y osteoporosis).

35 La XIAP es un regulador apoptótico importante en la encefalomiелitis autoinmune experimental y una diana farmacológica potencial para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple (EM) (Moore y col., 2004; 203(1): 79-93). La inactivación de la XIAP mediada por los antisentido revierte la parálisis en un modelo animal de EM, lo que indica que los tratamientos que se dirigen a la XIAP, y tal vez a otras IAP, pueden ser de utilidad en el tratamiento de la EM (Hebb y col., Curr. Drug Disc. Tech. 2008; 5(1): 75-7).

40 La cIAP1, cIAP-2, XIAP y survivina se sobreexpresan en el mesotelioma pleural maligno y son responsables de una gran cantidad de la resistencia de las células de mesotelioma cultivadas al cisplatino. Los niveles de TNF- $\alpha$  circulante son significativamente superiores en los pacientes con mesotelioma antes de la citorreducción quirúrgica del tumor, en comparación con los niveles después de la cirugía. El TNF- $\alpha$  aumenta los niveles de ARNm y proteínas de la IAP-1, IAP-2 y XIAP (Gordon y col., 2007). La regulación positiva del NF $\kappa$ B desempeña una función de supervivencia importante en los mesoteliomas en respuesta a los efectos inflamatorios de la exposición a fibras de amianto (Sartore-Bianchi y col., 2007). Los antagonistas de las IAP tienen potencial para revertir el efecto prosupervivencia del TNF- $\alpha$ .

La capacidad de las estirpes celulares para regular positivamente la expresión del TNF-alfa lo suficiente como para que actúe de forma autocrina y mate a las células, una vez que se han agotado la cIAP1 y 2, se cree que es importante para la actividad de las IAP (Nature Reviews Cancer (2010), 10(8), 561-74, Gryd-Hansen, M). *In vivo*, sin embargo, ciertos tipos de tumores están circundados por una red de citocinas proinflamatorias y, por tanto, las células tumorales que, tras el agotamiento de la cIAP1/2 son dirigidas a la muerte celular por apoptosis, pueden ser dirigidas a la apoptosis por el TNF-alfa (o otros agonistas de las citocinas de los receptores de muerte) que ya está siendo producido por las células circundantes en el microentorno del tumor, tales como los macrófagos asociados a tumores o, de hecho, por las propias células tumorales. Ciertos tipos de tumores tales como el de mama, ovario y el melanoma presentan este "fenotipo inflamatorio" al que potencialmente se podrían dirigir los antagonistas de las IAP.

#### cIAP1 y cIAP2

60

Las IAP celulares (cIAP) 1 y 2 son miembros estrechamente relacionados de la familia IAP con tres dominios BIR, un dominio RING y un dominio de reclutamiento de caspasa (CARD). Existe una señal de exportación nuclear funcional dentro del dominio CARD de la cIAP1 que parece ser importante para la diferenciación celular (Plenchette y col., Blood 2004; 104: 2035-2043). La presencia de este dominio CARD es exclusiva de la cIAP1 y cIAP2 dentro de la familia IAP de proteínas. Estos dos genes residen en tándem en el cromosoma 11q22 y, dado su alto grado de similitud, se cree que han surgido mediante la duplicación de genes.

La cIAP1, al igual que la XIAP y la survivina, se expresa ampliamente en las estirpes celulares tumorales, y se ha encontrado que se expresa en niveles altos en particular en los cánceres colorrectales, así como en los cánceres de pulmón, de ovario, renales, del SNC y de mama (Tamm y col., Clin. Cancer Res. 2000; 6: 1796-1803). La expresión de la cIAP2 generalmente es más limitada y se cree que está regulada mediante la ubiquitinación constitutiva y la degradación por la cIAP1 (Conze y col., Mol. Biol. Cell 2005; 25(8): 3348-56; Mahoney y col., PNAS 2008; 105: 11778-11783). Los análisis mediante inmunohistoquímica y transferencia de Western identificaron a los genes de cIAP1 y cIAP2 como posibles oncogenes, ya que ambos están sobreexpresados en múltiples cánceres de pulmón, con o sin números de copias superiores (Dia y col., Human Mol. Genetics 2003; 12(7): 791-801). El nivel de expresión de la cIAP1 preferentemente parece desempeñar una función importante en el adenocarcinoma incipiente (Hofmann y col., J. Cancer Res. Clin. Oncology 2002; 128(10): 554-60).

Los niveles elevados de cIAP1 y cIAP2 y los niveles reducidos de los inhibidores endógenos están asociados a la quimiorresistencia, como se ha observado para la XIAP. Se ha encontrado que la sobreexpresión de cIAP está correlacionada *in vitro* con la resistencia a agentes alquilantes del ADN tales como el carboplatino, el cisplatino y el inhibidor de la topoisomerasa VP-16 (Tamm y col., Clin. Cancer Res. 2000; 6: 1796-1803). Se encontró que los niveles de cIAP1 y survivina eran altos en las células del cáncer de tiroides después del tratamiento con cisplatino y doxorubicina. Las células resistentes a la quimioterapia, tal como con taxol, presentaron una expresión reducida del SMAC y liberaron cantidades mínimas de esta proteína desde la mitocondria. Se ha encontrado que la reducción de la regulación de la cIAP1 y la survivina aumenta la citotoxicidad del cisplatino y la doxorubicina, mientras que la sobreexpresión del SMAC mejoraba la eficacia del taxol. Sin embargo, el silenciamiento de la cIAP1 y la survivina mediante la interferencia del ARN restauraba la sensibilidad a la doxorubicina y el cisplatino (Tirró y col., Cancer Res. 2006; 66(8): 4263-72).

Inicialmente, se pensaba que los miméticos del SMAC, tales como LBW242, se dirigían principalmente a la XIAP. Sin embargo, los estudios han descrito que se dirigían a la cIAP1 para su degradación mediante autoubiquitinación en las células (Yang y col., J. Biol. Chem. 2004; 279(17): 16963-16970) y pueden haber contribuido a los efectos apoptóticos resultantes. Se encontró que la inducción (o estimulación) del ARNip de la cIAP1 y del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa se combinaba de forma sinérgica y hacía que las estirpes celulares fueran más sensibles (Gaither y col. Cancer Res. 2007; 67 (24): 11493-11498).

La cIAP1 y cIAP2 han demostrado ser reguladores críticos de la vía de señalización de NFκB, que está implicada en un amplio abanico de procesos biológicos, particularmente en la inmunidad innata y adaptativa, así como en la proliferación y la supervivencia. La falta de regulación de la vía del NFκB está asociada a la inflamación y los cánceres, entre otros, hepatitis y colitis ulcerosa, gastritis, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal y cáncer gástrico, así como a la angiogénesis y la metástasis (Shen y col., Apoptosis 2009; 14: 348-363).

En la unión de ligandos, el receptor del TNF (TNFR) recluta al dominio de muerte asociado al TNFR (TRADD) y a la proteína de interacción con el receptor (RIP) 1. A continuación se reclutan la TRAF2 y cIAP1/cIAP2 para formar un complejo de membrana grande. La RIP1 se somete a ubiquitinación y estas cadenas de poliubiquitina actúan como un sitio de acoplamiento para las cinasas en una fase posterior, lo que da como resultado los efectos de señalización de la vía del NFκB (Ea y col., Mol. Cell 2006; 22: 245-257; Wu y col., Nat. Cell Biol. 2006; 8: 398-406). Las funciones completas son complejas y aún no se han definido totalmente, pero la cIAP1 y cIAP2 están identificadas como componentes clave de la regulación de señalización de NFκB mediada por TNF-alfa, así como de la señalización constitutiva (independiente de ligando/clásica) de NFκB (Varfolomeev y col., Cell 2007; 131(4): 669-81). Se ha descrito que la cIAP1 y cIAP2 unen la TRAF2, una proteína adaptadora que funciona en las vías del NFκB tanto clásica como alternativa, así como en la vía de señalización de la MAPK (Rothe y col., Cell 2005; 83: 1243-1252). La cIAP1 y cIAP2 se dirigen directamente a la RIP1 para la ubiquitinación *in vitro* (Betrand y col., Mol. Cell 2008; 30: 689-700).

El TNF-alfa regula muchas funciones celulares, incluyendo la apoptosis, la inflamación, la respuesta inmunitaria y el crecimiento y la diferenciación celular (Trace y col., Annu. Rev. Med. 1994; 45: 491-503) y los antagonistas de las IAP terapéuticos pueden ser beneficiosos en condiciones en las que estas funciones se ven afectadas.

La producción de TNF-alfa se observa en muchos tumores malignos y es uno de los principales responsables de la

inflamación relacionada con el cáncer que impulsa el desarrollo y/o la progresión tumoral. Las cIAP protegen a las células cancerosas de los efectos letales del TNF-alfa.

#### **NAIP**

5

La NAIP fue la primera IAP que se descubrió (Roy y col., Cell 1995; 80: 167-178). La NAIP es exclusiva entre las IAP porque posee un dominio de unión a nucleótidos y oligomerización, así como repeticiones ricas en leucina que son similares a las que contienen las proteínas normalmente implicadas en la inmunidad innata. Hay indicios de que la NAIP también se puede sobreexpresar en algunos cánceres como el cáncer de mama y el cáncer de esófago (Nemoto y col., Exp. Mol. Pathol. 2004; 76(3): 253-9), así como en la EM (Choi y col., J. Korean Med. 2007; 22 Suppl: S17-23; Hebb y col., Mult. Sclerosis 2008; 14(5): 577-94).

#### **ML-IAP**

15 La proteína inhibidora de la apoptosis del melanoma (ML-IAP) contiene un único dominio BIR y un único motivo de dedo RING. La ML-IAP es un inhibidor potente de la apoptosis inducida por los receptores de muerte y los agentes quimioterapéuticos, funcionando probablemente como un inhibidor directo de las caspasas efectoras cadena abajo (Vucic y col., Curr. Biol. 2000; 10(21): 1359-66). La ML-IAP también se conoce como la proteína que contiene repetición IAP del baculovirus 7 (BIRC7), proteína inhibidora de la apoptosis del riñón (KIAP), proteína de dedo RING 50 (RNF50) y Livin. El dominio BIR de la ML-IAP posee un pliegue conservado evolutivamente que es necesario para la actividad antiapoptótica. Se ha encontrado que la mayoría de las estirpes celulares de melanoma expresan niveles altos de ML-IAP, a diferencia de los melanocitos primarios, que expresan niveles indetectables. Estas células de melanoma fueron significativamente más resistentes a la apoptosis inducida por fármacos. La expresión elevada de ML-IAP hace resistentes a las células de melanoma a los estímulos apoptóticos y de ese modo contribuye potencialmente a la patogénesis de esta neoplasia.

#### **ILP-2**

La ILP-2, también conocida como BIRC8, tiene un único dominio BIR y un dominio RING. La ILP-2 se expresa sólo en las células normales de los testículos y se une a la caspasa 9 (Richter y col, Mol. Cell. Biol. 2001; 21: 4292-301).

#### **Survivina**

La survivina, también conocida como BIRC5, inhibe tanto a la caspasa 3 como a la caspasa 7, pero su función principal es la regulación de la progresión mitótica, en lugar de la regulación de la apoptosis. La survivina favorece la formación de microtúbulos en el huso acromático, lo que contrarresta la apoptosis durante el ciclo celular. La inhibición de la apoptosis por la survivina es un pronóstico de una evolución desfavorable en el cáncer colorrectal (Kawasaki y col., Cancer Res. 1998; 58(22): 5071-5074) y el cáncer gástrico en estadio III (Song y col., Japanese J. Clin. Oncol. 2009; 39(5): 290-296).

40

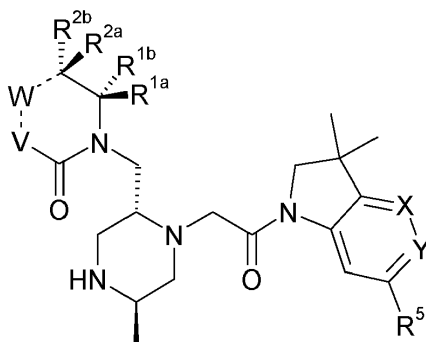
#### **BRUCE**

BRUCE (enzima de conjugación de ubiquitina que contiene repetición BIR) es una proteína de membrana periférica en la red trans-Golgi con un único dominio BIR, en su mayor parte similar al de la survivina. BRUCE se inhibe mediante tres mecanismos: (i) unión del SMAC, (ii) proteasa HtrA2 y (iii) escisión mediada por caspasas. Además, BRUCE actúa como una ubiquitina ligasa E2/E3 a través del dominio de conjugación de ubiquitina (UBC).

#### **RESUMEN DE LA INVENCION**

50 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I). La presente invención proporciona compuestos que son útiles en terapia, en particular en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser antagonistas de la familia IAP de proteínas (IAP), y especialmente de la XIAP y/o la cIAP (tal como la cIAP1 y/o la cIAP2) y pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por las IAP.

55 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo;

5 donde

X es CH e Y es CR<sup>9</sup>, o uno de X e Y es CR<sup>9</sup> y el otro es nitrógeno, o X e Y son nitrógeno;

V se selecciona de entre NR<sup>3</sup>, CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y O;

10 W está ausente o se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O C=O, SO<sub>2</sub>, O, NR<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup> y NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>; cuando W está ausente y V es CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> entonces los enlaces discontinuos pueden unirse para formar un enlace sencillo o doble (en el último caso, R<sup>2a</sup> y R<sup>4a</sup> están ausentes); de lo contrario, los enlaces discontinuos representan ambos un enlace sencillo;

cuando W es CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O, C=O, SO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup> o NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>

15 entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,

o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo,

o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>;

20 cuando W es CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> u O

entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,

o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo,

25 o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>,

con la condición de que cuando X e Y sean ambos distintos de nitrógeno

• R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno, excepto cuando W sea CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, V sea CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, X sea CH, Y sea nitrógeno y R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-difluorobencilo;

cuando W está ausente

entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,

35 o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>,

o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>,

40 con la condición de que

• R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno,

• cuando V sea O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> no sean todos hidrógeno;

R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo y flúor;

5 R<sup>3</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-fenilo, -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, pirimidinilo, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde los grupos alquilo o cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> se selecciona de entre hidrógeno y nitrilo; y

10 R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en esta invención, composiciones farmacéuticas que

15 comprenden un compuesto de fórmula (I) y procedimientos para la síntesis del compuesto de fórmula (I).

### **DEFINICIONES**

A menos que el contexto lo indique de otro modo, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (que incluyen los usos, procedimientos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias al resto de subfórmulas, subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se definen en esta invención.

Por "IAP" nos referimos a cualquiera de los miembros de la familia IAP XIAP, cIAP (cIAP1 y/o cIAP2), NAIP, ILP2, ML-IAP, survivina y/o BRUCE, en particular XIAP, cIAP1, cIAP2, ML-IAP, más particularmente XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, lo más particularmente XIAP y/o cIAP1. En particular, nos referimos a los dominios BIR de las IAP, en particular, los dominios BIR de la XIAP, cIAP1 o cIAP2.

Por "uno o más miembros de la familia IAP" nos referimos a cualquiera de los miembros de la familia IAP, en particular XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, más particularmente a XIAP y/o cIAP1.

30 La "potencia" es una medida de la actividad del fármaco expresada en términos de la cantidad necesaria para producir un efecto de una intensidad determinada. Un fármaco sumamente potente provoca una respuesta mayor a concentraciones bajas. La potencia es proporcional a la afinidad y eficacia. La afinidad es la capacidad del fármaco para unirse a un receptor. La eficacia es la relación entre la ocupación del receptor y la capacidad para iniciar una respuesta a nivel molecular, celular, tisular o sistémico.

El término "antagonista" se refiere a un tipo de ligando del receptor o fármaco que bloquea o amortigua las respuestas biológicas mediadas por los agonistas. Los antagonistas tienen afinidad, pero no la eficacia agonista, por sus receptores análogos, y la unión alterará la interacción e inhibirá la función de todos los ligandos (por ejemplo, ligandos o sustratos endógenos, un agonista o un agonista inverso) en los receptores. El antagonismo puede surgir directa o indirectamente, y puede ser mediado por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico. Un ejemplo de antagonismo indirecto sería el antagonismo indirecto de la cIAP como consecuencia de la ubicuitinación de la cIAP que da como resultado su degradación. Como resultado, el propio antagonismo de los ligandos se puede manifestar en circunstancias diferentes de maneras funcionalmente diferentes. Los antagonistas median sus efectos uniéndose al sitio activo o a sitios alostéricos sobre los receptores, o pueden interactuar en sitios de unión exclusivos que normalmente no están implicados en la regulación biológica de la actividad del receptor. La actividad de los antagonistas puede ser reversible o irreversible en función de la longevidad del complejo antagonista-receptor que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión del receptor del antagonista.

50 El término "tratamiento", como se usa en esta invención, en el contexto del tratamiento de una afección, es decir, un estado, un trastorno o una enfermedad, se refiere en general al tratamiento y la terapia, ya sea para un humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), con el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la tasa de progresión, una interrupción de la tasa de progreso, una mejora de la afección, la reducción o mitigación de al menos un síntoma asociado a, o causado por, la afección que se está tratando y la cura de la afección. Por ejemplo, el tratamiento puede conseguir la reducción de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.

El término "profilaxis" (es decir, el uso de un compuesto como medida profiláctica), como se usa en esta invención en el contexto del tratamiento de una afección, es decir, un estado, un trastorno o una enfermedad, se refiere en general a la profilaxis o prevención, ya sea para un humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en la que



se consigue algún efecto preventivo deseado, por ejemplo, la prevención de la aparición de una enfermedad o la protección frente a una enfermedad. La profilaxis incluye el bloqueo completo y total de todos los síntomas de un trastorno durante un periodo de tiempo indefinido, la mera ralentización de la aparición de uno o varios síntomas de la enfermedad, o la reducción de la probabilidad de que la enfermedad se presente.

5

Las referencias a la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección tal como el cáncer incluyen en su alcance el alivio o la reducción de la incidencia del cáncer.

Como se usa en esta invención, el término "mediado/a", como se usa, por ejemplo, en conjunción con IAP como se describe en esta invención (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones), está destinado a actuar de manera limitante, de tal manera que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término son aquellos en los que la proteína desempeña una función biológica. En los casos en los que el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, la función biológica desempeñada por la proteína puede ser directa o indirecta y puede ser necesaria y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o de su etiología o progresión). Por lo tanto, la función de la proteína (y en particular los niveles anómalos de función, por ejemplo, la sobre- o infraexpresión) no tiene por qué ser necesariamente la causa proximal de la enfermedad, estado o afección: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediados incluyen a aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la proteína en cuestión solo está implicada parcialmente. En los casos en los que el término se aplica al tratamiento, la profilaxis o la intervención, la función desempeñada por la proteína puede ser directa o indirecta y puede ser necesaria y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, una patología o afección mediada por una proteína incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento para el cáncer.

25 El término "opcionalmente sustituido", como se usa en esta invención, se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no por un sustituyente como se define en esta invención.

El término " $C_{x-y}$ " (donde x e y son números enteros), como se usa en esta invención, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo determinado. Por lo tanto, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$  contiene de 1 a 4 átomos de carbono, etc.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en esta invención, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término "alquilo  $C_{1-4}$ ", como se usa en el presente documento, como grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo y similares.

El término "cicloalquilo  $C_{3-6}$ ", como se usa en esta invención, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y similares.

El término "haloalquilo  $C_{1-4}$ ", como se usa en esta invención, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo  $C_{1-4}$  como se define en esta invención, donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplazan por un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalquilo  $C_{1-4}$ " incluye monohaloalquilo  $C_{1-4}$  y también polihaloalquilo  $C_{1-4}$ . Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el haloalquilo  $C_{1-4}$  puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

50 Una combinación de sustituyentes solo es permisible si tal combinación da como resultado un compuesto estable o viable químicamente (por ejemplo, uno que no se altere sustancialmente cuando se mantiene a 40 °C o menos durante al menos una semana).

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que componen los compuestos de la invención se eligen típicamente de tal manera que el peso molecular del compuesto de la invención no supera 1000 Daltons (Da). Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 750 Da, por ejemplo, inferior a 700 Da, o inferior a 650 Da, o inferior a 600 Da, o inferior a 550 Da.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

En una realización, X es CH e Y es CR<sup>9</sup>; X es nitrógeno e Y es CR<sup>9</sup>; o X es CR<sup>9</sup> e Y es nitrógeno. En una realización adicional, X es CH e Y es CH; o X es CH e Y es C-CN; o X es nitrógeno e Y es C-CN; o X es nitrógeno e Y es CH; o X es CH e Y es nitrógeno. Todavía en una realización adicional, X es nitrógeno e Y es CH; o X es CH e Y es nitrógeno. En una realización, X es nitrógeno e Y es CH. En otra realización, X es CH e Y es nitrógeno. En una realización, X e Y son nitrógeno.

En una realización de los compuestos de fórmula (Ia), X es CH e Y es CR<sup>9</sup>; X es nitrógeno e Y es CR<sup>9</sup>; o X es CR<sup>9</sup> e Y es nitrógeno.

10 En una realización, X es nitrógeno e Y es C-CN.

En una realización, X es nitrógeno e Y es CR<sup>9</sup>, o X e Y son nitrógeno, o X es CR<sup>9</sup> e Y es nitrógeno. En una realización, X e Y son nitrógeno. En una realización, X es nitrógeno e Y es CH, o X e Y son nitrógeno, o X es CH e Y es nitrógeno.

15 En una realización, R<sup>9</sup> representa hidrógeno.

En una realización, R<sup>9</sup> es nitrilo.

20 En una realización, W está ausente o se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, O y NR<sup>8</sup>. En una realización adicional, W está ausente o se selecciona de entre O y NR<sup>8</sup>. En una realización, W está ausente o es O. En una realización adicional, W es O.

En una realización, W está ausente, V es CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y los enlaces discontinuos se unen para formar un enlace sencillo.

25 En una realización, W está ausente, V es CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y los enlaces discontinuos se unen para formar un doble enlace (y R<sup>2a</sup> y R<sup>4a</sup> están ausentes).

En una realización, X e Y son nitrógeno y W está ausente o se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O, O-CH<sub>2</sub>, C=O, SO<sub>2</sub>, O, NR<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup> y NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>;

30 entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>.

35 En una realización, cuando W es CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O, C=O, SO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup> o NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub> entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo, etilo o isopropilo), carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> (tal como hidroximetilo), alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi), cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo y nitrilo,

40 o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>.

45 En una realización, cuando W es CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> u O entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo, etilo o isopropilo), carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> (tal como hidroximetilo), alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi), cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo y nitrilo,

50 o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>,

con la condición de que cuando X e Y sean ambos distintos de nitrógeno

55

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno, excepto cuando W sea CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, V sea CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, X sea CH, Y sea nitrógeno y R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-difluorobencilo.

En una realización, cuando W está ausente

60 entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno (tal como flúor

o cloro), alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo, etilo o isopropilo), carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> (tal como hidroximetilo), alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi), cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo y nitrilo,

o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,

- 5 o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>, con la condición de que

10

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno,
- cuando V sea O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> no sean todos hidrógeno.

En una realización, V se selecciona de entre CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y O. En una realización adicional, V es CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

15

En una realización, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo, etilo o isopropilo), carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> (tal como hidroximetilo), alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi), cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo y nitrilo, con la condición de que cuando W represente CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> u O y

20 X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, y no sean todos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> hidrógeno.

En una realización, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, monofluorometilo, trifluorometilo, metoximetilo y nitrilo, con la condición de que no todos sean hidrógeno.

25

En una realización, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, monofluorometilo, trifluorometilo y nitrilo, con la condición de que no todos sean hidrógeno.

- 30 En una realización adicional, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y metilo, con la condición de que cuando W represente CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> u O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, y no todos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> sean hidrógeno. Todavía en una realización adicional, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son todos hidrógeno y R<sup>2a</sup> representa metilo.

- 35 En una realización, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo) o metoximetilo, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo o ciclopropilo.

- 40 En una realización, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo o ciclopropilo.

En una realización, R<sup>2b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) y R<sup>2a</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>2b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) y R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son todos hidrógeno.

- 45 En una realización, W está ausente y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

En una realización, cuando W está ausente, las líneas discontinuas forman un doble enlace. En una realización, cuando W está ausente, las líneas discontinuas forman un enlace doble y R<sup>2b</sup> y R<sup>4b</sup> son metilo.

- 50 Cuando W está ausente y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo;

- 55 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno, halógeno (tal como flúor) o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno; o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo metileno;

con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno.

Cuando W está ausente y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización adicional:

- 5 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo;  
 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno, halógeno (tal como flúor) o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo  
 10 fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; o  
 R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno; con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno.

Cuando W está ausente y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización adicional:

- 15 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo;  
 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno, halógeno (tal como flúor) o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo  
 20 fenilo o piridinilo sin sustituir condensado; o  
 R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno; con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno.

- 25 En una realización, cuando W está ausente, entonces R<sup>2a/R2b</sup> y R<sup>4a/R4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>.

En una realización, cuando W está ausente, entonces R<sup>2a/R2b</sup> y R<sup>4a/R4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) R<sup>10</sup> seleccionados de entre halógeno (tal como flúor),  
 30 hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> (tal como hidroximetilo), alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi) y nitrilo. En una realización, cuando W está ausente, entonces R<sup>2a/R2b</sup> y R<sup>4a/R4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) R<sup>10</sup> seleccionados de entre halógeno (tal como flúor), hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi) y nitrilo. En una realización, cuando W está ausente, entonces R<sup>2a/R2b</sup> y R<sup>4a/R4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno) R<sup>10</sup> seleccionados de entre halógeno (tal  
 35 como flúor).

En una realización, cuando W está ausente, entonces R<sup>2a/R2b</sup> y R<sup>4a/R4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo sin sustituir.

- 40 En una realización, cuando W está ausente, entonces R<sup>2a/R2b</sup> y R<sup>4a/R4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo piridinilo (tal como a través de la cara b o la cara c de piridinilo) que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>. En una realización, cuando W está ausente, entonces R<sup>2a/R2b</sup> y R<sup>4a/R4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo piridinilo sin sustituir (tal como a través de la cara b o la cara c de piridinilo).

- 45 En una realización, cuando W está ausente y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, entonces R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo o ciclopropilo (tal como oxetanilo), y R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son todos hidrógeno.

- 50 En una realización, W está ausente y V representa O.

Cuando W está ausente y V representa O, en una realización:

- 55 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo).

En una realización adicional, cuando W está ausente, entonces:

- 60 al menos uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,

carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo,  
 o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,  
 o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o  
 R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado  
 C<sub>1-4</sub>.

En una realización adicional, cuando W está ausente, V es O y X es CH e Y es CR<sup>9</sup>, o uno de X e Y es CR<sup>9</sup> y el otro es nitrógeno, entonces:

al menos uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente de entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo,  
 o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> pueden representar juntos =O,  
 o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo,  
 o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>.

En una realización, cuando V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo).

En una realización, W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

En una realización, cuando W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo).

En una realización, cuando W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo).

Cuando W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo) o metoximetilo, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno.

Cuando W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo); y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno.

Cuando W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización adicional:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno.

En una realización adicional, cuando W es CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> u O:

(i) X e Y son ambos nitrógeno, entonces:

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo,  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo,  
 R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>; o

(ii) X es CH e Y es CR<sup>9</sup>, o uno de X e Y es CR<sup>9</sup> y el otro es nitrógeno, entonces:

al menos uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C<sub>1-</sub>

4, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>.

En una realización adicional, cuando W es CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, V es CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, X es CH, Y es nitrógeno y R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un solo sustituyente de flúor, un solo sustituyente de nitrilo, un sustituyente nitrilo y un sustituyente de flúor, dos sustituyentes de nitrilo o 2,3-difluoro, 2,5-difluoro, 2,6-difluoro o 3,4-difluoro y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo, entonces:

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>.

En una realización, W representa CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>. Cuando W representa CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno;  
R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan ambos hidrógeno,  
con la condición de que cuando X sea CH, Y sea nitrógeno, R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-difluorobencilo.

En una realización, W representa NR<sup>8</sup> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

Cuando W representa NR<sup>8</sup> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan juntos =O o uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o tanto R<sup>2a</sup> como R<sup>2b</sup> representan hidrógeno;  
R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan juntos =O o representan ambos hidrógeno; y  
R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo).

Cuando W representa NR<sup>8</sup> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan juntos =O o uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo).

Cuando W representa NR<sup>8</sup> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización adicional:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan juntos =O;  
R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
R<sup>8</sup> representa hidrógeno.

En una realización, W representa OCH<sub>2</sub> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

Cuando W representa OCH<sub>2</sub> y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno.

En una realización, W representa CH<sub>2</sub>O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

Cuando W representa CH<sub>2</sub>O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en una realización:

5

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno.

10 En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes de flúor, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes de flúor.

15 En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo. En otra realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo.

20 En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor, y donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, R<sup>5</sup> se selecciona de entre -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,5-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,6-difluorofenilo y -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo).

25 En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes que son flúor, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo. En otra realización, R<sup>5</sup> es bencilo sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes de flúor, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo.

30 En otra realización, R<sup>5</sup> es bencilo sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes de flúor, y sustituido en el metileno por hidroxilo.

En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido) en el grupo fenilo por uno o dos flúor.

35 En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, R<sup>5</sup> se selecciona de entre -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo y -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo).

40 En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo o -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo).

45 En una realización adicional, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un flúor (tal como 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo o 4-fluorobencilo), dos flúor (tales como 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo o 2,6-difluorobencilo), un flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo).

En una realización adicional, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un flúor (tal como 4-fluorobencilo), dos flúor (tal como 2,4-difluorobencilo) o un flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo).

50 En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo sustituido en el metileno por un grupo hidroxilo y sin sustituir en el grupo fenilo.

En una realización, R<sup>5</sup> es -CH(OH)-fenilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor.

55 En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo o 3,4-difluorobencilo) o un flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo o -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo) o R<sup>5</sup>  
60 es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por un grupo hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo) o uno o dos flúor (tales como 1,1-

difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo).

Todavía en una realización adicional, R<sup>5</sup> se selecciona de entre bencilo sin sustituir o bencilo sustituido en el grupo fenilo por un flúor. En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo). En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por dos flúor (tal como 2,4-difluorobencilo). Todavía en una realización adicional, R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un flúor. Aún en una realización adicional, R<sup>5</sup> es 4-fluorobencilo.

En una realización, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo.

10

En una realización, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por un hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo).

En una realización alternativa, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor. En una realización adicional, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por dos flúor. Todavía en una realización adicional, R<sup>5</sup> es butilo sustituido por dos flúor. Aún en una realización adicional, R<sup>5</sup> es 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo. En una realización, R<sup>5</sup> es difluorobutilo (tal como 1,1-difluorobutilo). En una realización, cuando X es CH e Y es nitrógeno, entonces R<sup>5</sup> es difluorobutilo (tal como 1,1-difluorobutilo).

15

### Subfórmulas

20

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; es un compuesto donde:

25

X es CR<sup>9</sup> e Y es CR<sup>9</sup> o X es nitrógeno e Y es CR<sup>9</sup> o X es CR<sup>9</sup> e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;

W se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, O, NR<sup>8</sup> y está ausente;

V se selecciona de entre CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y O;

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, monofluorometilo, trifluorometilo, metoximetilo y nitrilo; o

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo; o

30

R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado; o

R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno; o

R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo metileno,

35

con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno, excepto cuando W represente CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> u O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, o cuando W sea CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, V sea CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, X sea CH, Y sea nitrógeno y R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-difluorobencilo, y que cuando W esté ausente entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no

sean todos hidrógeno, o cuando W esté ausente y V sea O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, entonces

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> no sean todos hidrógeno; y R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el

grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como

-C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub>

40

sustituido por uno o dos grupos flúor e hidroxilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; es un compuesto donde:

45

X es CR<sup>9</sup> e Y es CR<sup>9</sup> o X es nitrógeno e Y es CR<sup>9</sup> o X es CR<sup>9</sup> e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;

W se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, O, NR<sup>8</sup> y está ausente;

V se selecciona de entre CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y O;

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, monofluorometilo, trifluorometilo y nitrilo;

50

o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo;

o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado;

o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno;

o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo metileno,

55

con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno, excepto cuando W represente CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

u O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, o cuando W sea CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, V sea CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, X sea CH, Y sea nitrógeno

y R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-difluorobencilo, y que cuando W esté ausente entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no

sean todos hidrógeno, o cuando W esté ausente y V sea O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, entonces

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> no sean todos hidrógeno; y

R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno

60

está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-

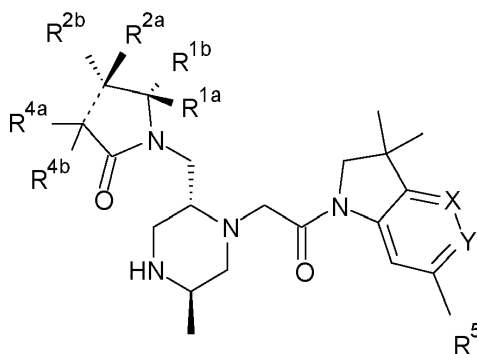


difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; es un compuesto donde:

- 5 X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;  
 W se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>O, O, NR<sup>8</sup> y está ausente;  
 V se selecciona de entre CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y O;  
 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo,  
 10 hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, monofluorometilo, trifluorometilo y nitrilo;  
 o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanio;  
 o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado sin sustituir;  
 o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno;  
 15 o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo metileno;  
 con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno, excepto cuando W represente CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>  
 u O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, o cuando W sea CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, V sea CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, X sea CH, Y sea nitrógeno  
 y R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-difluorobencilo, y que cuando W esté ausente entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no  
 sean todos hidrógeno, o cuando W esté ausente y V sea O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, entonces  
 20 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> no sean todos hidrógeno; y  
 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno  
 está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-  
 difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor (por ejemplo, 1,1-  
 difluorobutilo).

25 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo;

30 donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en esta invención o en cualquiera de las realizaciones; con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), donde

- 35 X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;  
 el enlace discontinuo representa un enlace sencillo o doble;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo);  
 40 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno o uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); o  
 R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo sin sustituir condensado; y  
 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos grupos hidroxilo y flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-  
 45 2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2-hidroxi-4-fluorobencilo o 2-hidroximetil-4-fluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo, 1,1-

difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), donde

X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;

5 el enlace discontinuo representa un enlace sencillo;

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);

10 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno; o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo sin sustituir condensado; y

R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo).

15

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), donde

X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;

el enlace discontinuo representa un doble enlace;

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;

20 R<sup>2b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o hidrógeno;

R<sup>4b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o hidrógeno;

R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo); con la

25 condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno.

En una realización, cuando el enlace discontinuo es un enlace sencillo, R<sup>2b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) y R<sup>2a</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>2b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) y R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son todos hidrógeno.

30

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), donde:

X es CH e Y es CH o X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;

el enlace discontinuo representa un enlace sencillo o doble;

35 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo;

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno, halógeno (tal como flúor) o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo

40 fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno; o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo metileno; con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno; y

45 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor (tal como 1,1-difluorobutilo).

En una realización del compuesto de fórmula (Ia):

50

X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo;

55 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno, halógeno (tal como flúor) o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; o

R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno; con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno; y R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo).

60

En una realización adicional del compuesto de fórmula (Ia):

- R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;
- 5 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanio;
- R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno, halógeno (tal como flúor) o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo sin sustituir condensado; o
- 10 R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>, tal como un grupo etileno; con la condición de que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno; y R<sup>5</sup> es 4-fluorobencilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), donde:

- 15 X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;
- R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;
- R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; y
- 20 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo o -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo), bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un flúor (tal como 4-fluorobencilo), dos flúor (tal como 2,4-difluorobencilo) o un flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo y 1,1-difluorobutilo).

25

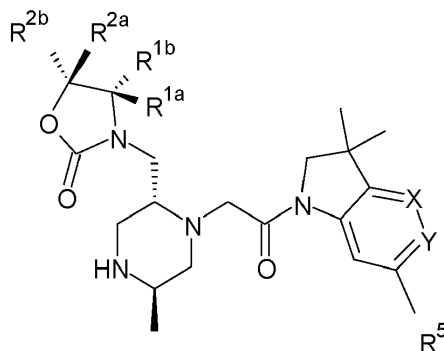
En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), donde:

- X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;
- R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;
- 30 R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; y
- R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor (tal como 1,1-difluorobutilo).
- 35

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), donde:

- X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;
- 40 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;
- R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un fenilo sin sustituir condensado; y
- R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor (tal como 1,1-difluorobutilo).
- 45

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , X, Y y  $R^5$  son como se definen en esta invención o en cualquiera de las realizaciones; con la condición de que cuando X e Y sean ambos distintos de nitrógeno,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  no sean todos hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib), donde:

- 10 X es nitrógeno e Y es CH;  
 $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  representan ambos hidrógeno;  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representan ambos alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo) o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo); y  
 $R^5$  es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo).

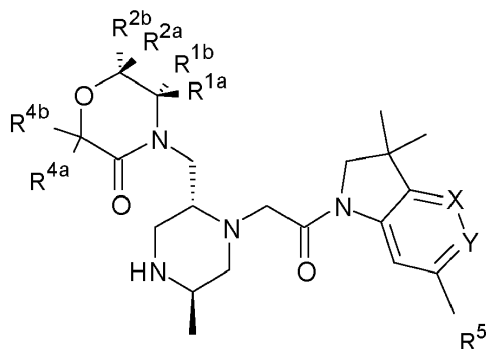
En una realización del compuesto de fórmula (Ib):

- 20  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  representan ambos hidrógeno o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo);  
 uno de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representa hidrógeno y el otro representa alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo o etilo);  
 $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  representan ambos hidrógeno; y  
 $R^5$  es 4-fluorobencilo.

25 En una realización adicional del compuesto de fórmula (Ib):

- $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  representan ambos hidrógeno;  
 uno de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representa hidrógeno y el otro representa alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo);  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  representan ambos hidrógeno; y  
 30  $R^5$  es 4-fluorobencilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en esta invención o en cualquiera de las realizaciones; con la condición de que cuando X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic), donde:

- 10 X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno o uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo) o metoximetilo o  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 15 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo).  
 20

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic), donde:

- 25 X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo).  
 30

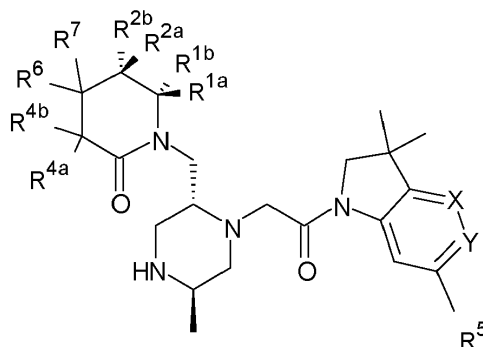
En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic), donde:

- 35 X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o etilo);  
 40 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor, donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor (tales como 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo).  
 45

En una realización del compuesto de fórmula (Ic):

- R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo); R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan  
 5 ambos hidrógeno; y  
 R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-  
 difluorobencilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id):



10

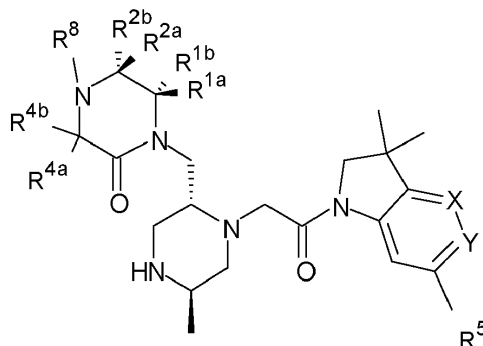
(Id)

- o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los  
 solvatos del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en esta invención o en  
 cualquiera de las realizaciones; con la condición de que cuando X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>,  
 15 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno, excepto cuando X sea CH, Y sea nitrógeno y R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-  
 difluorobencilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id), donde:

- 20 X es nitrógeno e Y es CH;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-  
 25 difluorobencilo); y  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan ambos hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie):



30

(Ie)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los

solvatos del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>8</sup>, X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en esta invención o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie), donde:

- 5 X es nitrógeno e Y es CH o X es CH e Y es nitrógeno;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan juntos =O o tanto R<sup>2a</sup> como R<sup>2b</sup> representan hidrógeno o uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 10 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan juntos =O o representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo).

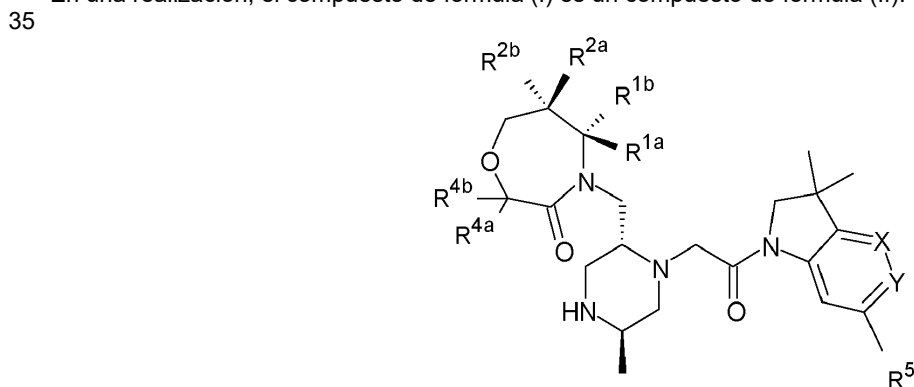
15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie), donde:

- X es nitrógeno e Y es CH;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 20 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan juntos =O o uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo);  
 R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo).

25 En una realización del compuesto de fórmula (Ie):

- R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan juntos =O;  
 30 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un flúor (tal como 4-fluorobencilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If):



(If)

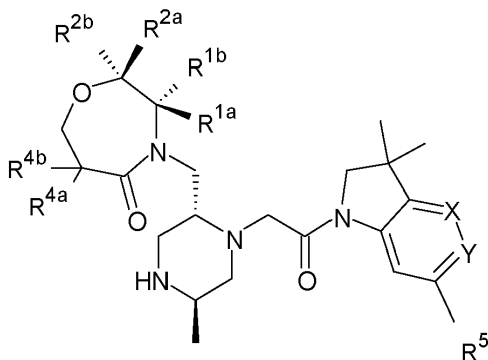
o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en esta invención o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If), donde:

- 45 X es nitrógeno e Y es CH;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un flúor (tal como 4-fluorobencilo).

5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ig):



(Ig)

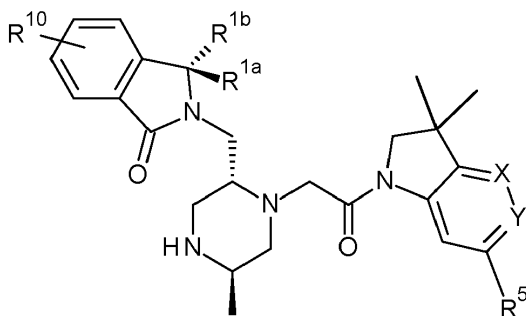
10 o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en esta invención o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ig), donde:

15 X es nitrógeno e Y es CH;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un flúor (tal como 4-fluorobencilo).

20

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ih):



(Ih)

25 o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo;  
 donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, X, Y, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> y son como se definen en esta invención o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ih), donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan  
 30 independientemente de entre hidrógeno e hidroxilo. En una realización, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ih), donde R<sup>10</sup> se selecciona de entre



halógeno (tal como flúor), hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> (tal como hidroximetilo), alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi) y nitrilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ih), donde R<sup>10</sup> se selecciona de entre halógeno (tal como flúor), hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi) y nitrilo. En otra realización, R<sup>10</sup> es halógeno, hidroxilo o hidroximetilo. En una realización, R<sup>10</sup> es halógeno (por ejemplo, flúor).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde X e Y son nitrógeno.

10 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde X es CH e Y es nitrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde X es nitrógeno e Y es CH.

15

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde X es nitrógeno e Y es CH. En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde X es nitrógeno e Y es CR<sup>9</sup> (tal como CH). En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde Y es CR<sup>9</sup> representa C-CN.

20

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula ((Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo o 2,6-difluorobencilo) o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por un grupo hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo) o uno o dos flúor (tales como 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, por ejemplo, 1,1-difluorobutilo).

25

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes de flúor (tales como bencilo sin sustituir, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo o 3,4-difluorobencilo) o un flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, -C(H)(OH)-bencilo, -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,5-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,6-difluorofenilo o -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo) o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor o hidroxilo, tales como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo.

30

35

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo) o un flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo o -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo) o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor o hidroxilo, tales como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular, 1,1-difluorobutilo.

40

45

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> se selecciona de entre bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-4-fluorofenilo) o R<sup>5</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor o hidroxilo, tales como 1-hidroxibutilo o 1,1-difluorobutilo.

50

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> es -CH(OH)-fenilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor.

55

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo); y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor, tal como 1,1-difluorobutilo.

60

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos flúor (tales como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo. En una realización, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por un hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo).

5

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih), donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos flúor, tal como 1,1-difluorobutilo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto de los Ejemplos 1-119 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto de los Ejemplos 1-119, en particular, los Ejemplos 1 - 28, 30, 32, 33, 36, 38, 43, 46, 47, 50, 51, 59-61 y 68-119 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto de los Ejemplos 1-68, en particular, los Ejemplos 1-28 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto de los Ejemplos 1-68, en particular, los Ejemplos 1-28 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de los Ejemplos 1-119, en particular, los Ejemplos 1 - 28, 30, 32, 33, 36, 38, 43, 46, 47, 50, 51, 59-61 y 68-119 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de los Ejemplos 1-68, en particular, los Ejemplos 1-28 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto de los Ejemplos 1-119, en particular, los Ejemplos 1 - 28, 30, 32, 33, 36, 38, 43, 46, 47, 50-51, 59-61 y 68-119 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto de los Ejemplos 1-68, en particular, los Ejemplos 1-28 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

35

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto del Ejemplo 14 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto del Ejemplo 79 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto del Ejemplo 103 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto del Ejemplo 104 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

50

En una realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado de entre:

diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il)-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il)-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona.

En una realización, la invención proporciona diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il)-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1 H-isoindol-1-ona.

60

Para evitar que surjan dudas, se entenderá que cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para un sustituyente se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para uno o más, preferentemente, todos los demás sustituyentes como se definen en esta invención, y que dichas realizaciones 5 están abarcadas por esta solicitud.

## SALES, SOLVATOS, TAUTÓMEROS, ISÓMEROS, N-ÓXIDOS, ÉSTERES E ISÓTOPOS

Una referencia a un compuesto de la fórmula (I) y subgrupos del mismo también incluye las formas iónicas, sales, 10 solvatos, isómeros geométricos y estereoquímicos, tautómeros, N-óxidos, ésteres, isótopos y formas protegidas del mismo, por ejemplo, como se analizan más adelante; preferentemente, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos del mismo; y más preferentemente, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo, incluso más preferentemente, las sales o tautómeros o solvatos del mismo.

### 15 Sales

Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácidos o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen las formas 20 salinas de los compuestos.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales, tales como los procedimientos descritos en 25 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las sales de adición de ácidos (mono- o disales) se pueden formar con una amplia diversidad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen mono- 30 o di-sales formadas con un ácido seleccionado de entre el grupo que consiste en acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)canfórico, canforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfónico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galacárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, 35 L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálidos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, hidriódico), isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y 40 ácidos valéricos, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, 45 metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Una sal particular es la sal de clorhidrato.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO-), entonces se puede formar una sal con una base orgánica o inorgánica, lo que genera un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como  $\text{Li}^+$ , 50  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes de metales alcalinotérreos tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes tales como  $\text{Al}^{3+}$  o  $\text{Zn}^+$ . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, el ión amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) y los iones amonio sustituidos (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos son los obtenidos a partir de: metilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y 55 trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario habitual es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante según procedimientos bien conocidos por el experto. Dichos 60 compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I).

Los compuestos de la invención pueden existir como monosales o disales dependiendo de la pKa del ácido del que se forme la sal.

- 5 Las formas salinas de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden prepararse también como formas intermedias que pueden convertirse entonces en sales farmacéuticamente aceptables. Dichas formas salinas no farmacéuticamente aceptables que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución (por ejemplo, una solución acuosa) que contiene un compuesto de la fórmula (I) y subgrupos y ejemplos del mismo, como se describe en esta invención, en forma de una sal en una concentración superior a 10 mg/ml, típicamente superior a 15 mg/ml y preferentemente superior a 20 mg/ml.

#### N-Óxidos

Los compuestos de fórmula (I) que contienen una función amina pueden formar también N-óxidos. Una referencia en el presente documento a un compuesto de fórmula (I) que contiene una función amino incluye también el N-óxido.

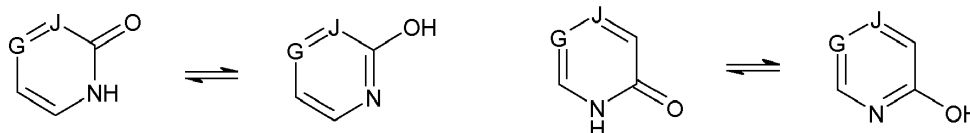
Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de los átomos de nitrógeno pueden oxidarse formando un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de amina terciaria o el átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

- 25 Los N-óxidos pueden formarse mediante tratamiento de la correspondiente amina con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden elaborarse mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que se hace reaccionar el compuesto amina con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo en un disolvente inerte tal como diclorometano.

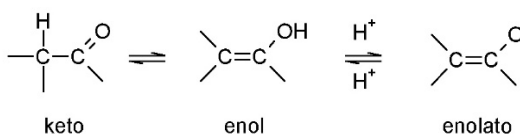
#### Isómeros geométricos y tautómeros

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una serie de diferentes formas isoméricas geométricas y tautoméricas, y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas isométricas geométricas o tautoméricas y solo se describe o muestra específicamente una, todas las demás están no obstante incorporadas por la fórmula (I).

40 Por ejemplo, en los compuestos de la fórmula (I), el anillo E puede existir en dos formas tautoméricas, como se ilustra a continuación. Para simplificar, la fórmula general (I) ilustra una forma A, pero la fórmula se debe tomar como que abarca ambas formas tautoméricas.



45 Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (como se ilustra a continuación), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/enodiaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/acinitro.



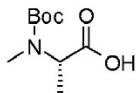
50

Estereoisómeros

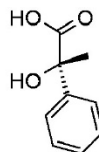
A menos que se mencione o indique de otro modo, la denominación química de los compuestos simboliza la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles.

5

Los estereocentros se ilustran de la manera habitual, usando líneas "discontinuas" o "cuñas", por ejemplo,



Boc-N-Metil alanina



Ácido (S)-(+)-2-hidroxi-2-fenilpropiónico

10 Cuando un compuesto se describe como una mezcla de dos diastereoisómeros/epímeros, la configuración del estereocentro no se especifica y se representa mediante líneas rectas.

Quando los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), indistintamente como isómeros ópticos individuales, o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

15

Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros d y l) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura de "R" y "S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

20

25 Los isómeros ópticos se pueden separar mediante varias técnicas, que incluyen la cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral), y tales técnicas son ampliamente conocidas por el experto en la técnica.

Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y ácido (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros mediante cristalización preferencial y a continuación disociando las sales para proporcionar el enantiómero individual de la base libre.

30

La separación enantiomérica se puede conseguir además uniendo covalentemente un auxiliar quiral enantioméricamente puro sobre el compuesto y a continuación realizando la separación de los diastereoisómeros usando procedimientos convencionales tales como la cromatografía. Esto va seguido a continuación por la escisión del enlace covalente mencionado anteriormente para generar el producto enantioméricamente puro apropiado.

35

Quando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como agente terapéutico solo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, donde al menos el 55 % (por ejemplo, al menos el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, puede estar presente el 99 % o más (por ejemplo, sustancialmente la totalidad) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

45

Los compuestos que comprenden dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace. Los sustituyentes en radicales cíclicos o (parcialmente) saturados bivalentes pueden tener indistintamente la configuración *cis* o *trans*. Los términos *cis* y *trans*, cuando se usan en esta invención, son según la

50

nomenclatura de Chemical Abstracts (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), y se refieren a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo.

De especial interés son los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros. Cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como R, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero S. Si un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z. Los términos cis, trans, R, S, E y Z son ampliamente conocidos para un experto en la técnica.

#### 10 Variaciones isotópicas

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I), donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrados habitualmente en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T), carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de fármaco y/o de distribución del sustrato en el tejido. Los compuestos de fórmula (I) pueden tener también propiedades de diagnóstico valiosas porque pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores. Los procedimientos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas (por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, acurina y luciferasa), etc. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$  (T) y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para esta finalidad en vista de su facilidad de incorporación y la disponibilidad de medios de detección rápidos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$  (D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de dianas.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

#### Ésteres

Los ésteres tales como los ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aciloxi y ésteres de fosfato de los compuestos de fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también están abarcados por la Fórmula (I). Los ejemplos de ésteres son los compuestos que contienen el grupo  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ , donde R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-12}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero sin limitación,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ , y  $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ . Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) se representan por  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ , donde R es un sustituyente de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-12}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitación,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$  (acetoxi),  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ , y  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ . Ejemplos de los ésteres de fosfato son los obtenidos a partir de ácido fosfórico.

En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye en su alcance los ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, la fórmula (I) no incluye en su alcance los ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo.

#### Solvatos y formas cristalinas

60

La fórmula (I) también abarca todas las formas polimórficas de los compuestos, y solvatos tales como hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o con disolventes orgánicos habituales. Como se usa en esta invención, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término solvato está destinado a abarcar los solvatos tanto en fase de disolución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen los compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

Los solvatos son ampliamente conocidos en la química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procedimientos para la preparación de una sustancia (por ejemplo, en lo que respecta a su purificación), el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia, y con frecuencia se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Un experto en la técnica puede determinar, por medio de técnicas convencionales y ampliamente usadas, si se ha formado un hidrato u otro solvato mediante las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto determinado. Los ejemplos de tales técnicas incluyen el análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), la cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de monocristales o difracción de polvo de rayos X) y la RMN en estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMN con rotación sobre el ángulo mágico o MAS-RMN). Dichas técnicas forman parte del conjunto de herramientas analíticas convencionales del químico experto en la técnica, como RMN, IR, HPLC y EM.

Como alternativa, el experto en la técnica puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente necesaria para el solvato particular. En lo sucesivo, los procedimientos convencionales descritos anteriormente, se pueden usar para establecer si se han formado solvatos. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, están destinadas a ser incluidas en el alcance de la invención.

#### Complejos

La fórmula (I) también incluye en su alcance los complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos. Los complejos de inclusión, clatratos y complejos metálicos se pueden formar por medio de procedimientos ampliamente conocidos para el experto en la técnica.

#### Profármacos

También se divulgan en esta invención profármacos de los compuestos de la fórmula (I). Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto de la fórmula (I) biológicamente activo.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ( $-C(=O)OR$ ) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante la esterificación de, por ejemplo, cualquiera de los grupos ácido carboxílico ( $-C(=O)OH$ ) en el compuesto precursor, si procede, antes de la protección del resto de grupos reactivos presentes en el compuesto precursor, seguida de desprotección, si es necesaria.

Los ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula  $-C(=O)OR$  donde R es:

alquilo  $C_{1-7}$  (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); aminoalquilo  $C_{1-7}$  (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxi-alquilo  $C_{1-7}$  (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo, o un compuesto que, tras reacción química posterior, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a antígenos (ADEPT), terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes (GDEPT) y la terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a ligandos (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcares u otro conjugado de glucósidos, o puede ser un derivado de ésteres de aminoácidos. En una realización, la fórmula (I) no incluye profármacos de los compuestos de la fórmula (I) en su alcance.

### **Ventajas de los compuestos de la invención**

10

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener varias ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior.

Los compuestos de la invención pueden tener una ventaja particular en uno o más de los aspectos siguientes:

- 15 (i) selectividad superior frente al canal iónico cardíaco de IKr (hERG);  
 (ii) estabilidad metabólica superior;  
 (iii) biodisponibilidad oral superior; y  
 (iv) eficacia *in vivo* superior.

### 20 Selectividad superior frente al canal iónico cardíaco de IKr (hERG)

A finales de los años 90, se tuvieron que retirar de la venta en EE.UU. varios fármacos, aprobados por la FDA de EE.UU., cuando se descubrió que estaban implicados en las muertes causadas por insuficiencia cardíaca. Posteriormente, se encontró que un efecto secundario de estos fármacos era el desarrollo de arritmias causadas por el bloqueo de los canales hERG en las células cardíacas. El canal hERG pertenece a la familia de los canales iónicos de potasio, cuyo primer miembro se identificó a finales de los años 80 en una mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* mutante (véase Jan, L.Y. y Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345(6277):672). Las propiedades biofísicas del canal iónico de potasio hERG se describen en Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., y Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*, 81:299-307, y Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., y Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92-95. Por lo tanto, la eliminación de la actividad bloqueante del hERG sigue siendo una consideración importante en el desarrollo de cualquier fármaco nuevo.

35 Se ha encontrado que muchos compuestos de la fórmula (I) tienen una actividad del hERG reducida y/o una buena independencia entre la actividad de las IAP y la actividad del hERG (mayor "margen terapéutico"). Un procedimiento para la medición de la actividad del hERG es el procedimiento electrofisiológico del pinzamiento zonal de la membrana. Los procedimientos alternativos para la medición de la actividad funcional del hERG incluyen los ensayos de unión del hERG, que pueden usar membranas comercializadas aisladas a partir de células que expresan de forma estable el canal hERG o estirpes celulares comercializadas que expresan el canal hERG.

45 Muchos compuestos de la fórmula (I) tienen un índice de seguridad cardíaca (CSI) mejorado [CSI = CI<sub>50</sub> de hERG/C<sub>máx.</sub> (no unido)] (Shultz y col, *J. Med. Chem.*, 2011; Redfern y col, *Cardiovasc. Res.*, 2003). Esto puede ser debido a un aumento en la CI<sub>50</sub> del hERG o a una reducción de la C<sub>máx.</sub> necesaria para su eficacia (debido a una potencia de las IAP y/o una FC mejores).

Los compuestos de fórmula (I) preferidos tienen una actividad bloqueante del canal iónico hERG reducida. Los compuestos de la fórmula (I) preferidos tienen valores de CI<sub>50</sub> medios contra el hERG más de 30 veces superiores, o más de 40 veces superiores, o mayor de 50 veces superiores a los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos en ensayos de proliferación celular. Los compuestos de la fórmula (I) preferidos tienen valores de CI<sub>50</sub> medios contra el hERG superiores a 5 μM, más particularmente superiores a 10 μM, y más preferentemente superiores a 15 μM. Algunos compuestos de la invención tienen valores de CI<sub>50</sub> medios contra el hERG superiores a 30 μM o presentan un % de inhibición representativa de tal CI<sub>50</sub> a concentraciones de 1, 3, 10 o 30 μM. Algunos compuestos de la invención tienen un CSI medio superior al valor mínimo recomendado (30 veces).

55

### Estabilidad metabólica superior

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener propiedades de ADMET ventajosas, por ejemplo, mejor estabilidad metabólica (por ejemplo, como se determina con microsomas del hígado de ratón), mejor perfil P450 y/o una eliminación beneficiosa (por ejemplo, una eliminación baja). Estas características podrían otorgar la ventaja de tener

60



más fármaco disponible en la circulación sistémica para alcanzar el punto de acción apropiado para ejercer su efecto terapéutico. Las concentraciones de fármaco aumentadas para ejercer la acción farmacológica en los tumores conducen potencialmente a una eficacia mejorada, que de ese modo permite que se administren posologías reducidas. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) deben presentar requisitos posológicos reducidos y deben ser más fáciles de formular y administrar.

Muchos de los compuestos de la fórmula (I) son ventajosos porque tienen susceptibilidades a las enzimas P450 diferentes. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) preferidos tienen valores de  $Cl_{50}$  superiores a 10  $\mu$ M contra cada una de las enzimas del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6 (en particular 3A4). Además, preferentemente, los compuestos no son inhibidores del P450 ni sustratos para el P450 (es decir, no sufren recambio por el P450).

#### Biodisponibilidad oral superior

15 Potencialmente, los compuestos de la invención tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para la exposición oral (exposición oral o ABC). En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden presentar una biodisponibilidad oral mejorada. La biodisponibilidad oral se puede definir como la relación (F) de la exposición plasmática de un compuesto cuando se administra por vía oral a la exposición plasmática del compuesto cuando se administra por vía intravenosa (i.v.), expresada como un porcentaje.

20 Los compuestos que tienen una biodisponibilidad oral (valor de F) superior al 30 %, más preferentemente superior al 40 %, son particularmente ventajosos porque se pueden administrar por vía oral en lugar de, o asó como, por vía parenteral.

#### 25 Eficacia *in vivo* superior

Como resultado de la mayor potencia contra la XIAP y/o cIAP, los compuestos de la invención pueden tener una eficacia *in vivo* aumentada en las estirpes celulares del cáncer y los modelos *in vivo*.

#### 30 **PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)**

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto lo indique de otro modo, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de la misma como se definen en esta invención.

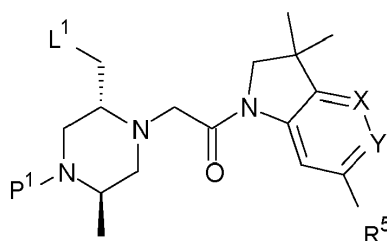
35 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar según procedimientos sintéticos ampliamente conocidos por el experto en la técnica.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en esta invención, que comprende:

(a)

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

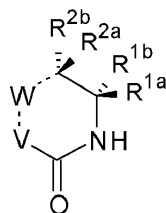
45



(II)

50 donde R<sup>5</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente en esta invención para los compuestos de fórmula (I), L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro), y P<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (tBoc), con un

compuesto de fórmula (III):

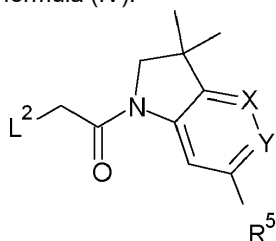


(III)

o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, W y V son como se han definido anteriormente en esta invención para los compuestos de fórmula (i), seguido por una reacción de desprotección adecuada para eliminar el grupo protector P<sup>1</sup> y cualquier otro grupo protector según sea necesario; o

5

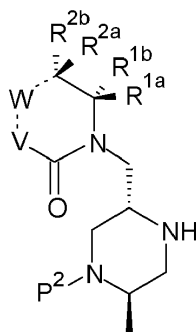
(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde X, Y y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en esta invención para los compuestos de fórmula (I), y L<sup>2</sup> representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno (por ejemplo, cloro), con un compuesto de fórmula (V):

10



(V)

o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, W y V son como se han definido anteriormente en esta invención para los compuestos de fórmula (I), y P<sup>2</sup> representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (tBoc), seguido de una reacción de desprotección adecuada para eliminar el grupo protector P<sup>2</sup> y cualquier otro grupo protector según sea necesario; y/o

15

(b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y/o

(c) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o derivado protegido del mismo con un compuesto adicional de fórmula (I) o derivado protegido del mismo; y

20

(d) formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

El procedimiento (a) (i) típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado, tal como yoduro de potasio, y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Tal procedimiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, 70 °C.

25

El procedimiento (a) (i) típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado, tal como yoduro de potasio, y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

- 5 El procedimiento (b) típicamente comprende cualquier reacción de desprotección adecuada, cuyas condiciones dependerán de la naturaleza del grupo protector. Cuando el grupo protector representa tBoc, tal reacción de desprotección típicamente comprenderá el uso de un ácido adecuado en un disolvente adecuado. Por ejemplo, el ácido puede comprender adecuadamente ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno y el disolvente puede comprender adecuadamente diclorometano, acetato de etilo, 1,4-dioxano, metanol o agua. Opcionalmente, se puede  
10 usar una mezcla de disolventes, por ejemplo, metanol acuoso o acetato de etilo/1,4-dioxano.

El procedimiento (b) se puede llevar a cabo según los procedimientos descritos en esta invención como Preparación de compuestos de fórmula (I), Procedimientos 1 y 2.

- 15 Se entenderá que, cuando el grupo protector representa tBoc, la desprotección usando un ácido adecuado como se describió anteriormente puede generar un compuesto de fórmula (I) como una sal farmacéuticamente aceptable, que se puede aislar directamente. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) se puede aislar como la base libre usando procedimientos ampliamente conocidos en la técnica y a continuación convertir opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable según el procedimiento (d).

- 20 El procedimiento (c) típicamente comprende procedimientos de interconversión conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I), un primer sustituyente se puede convertir mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica en un segundo sustituyente alternativo. Un experto en la técnica conoce un amplio abanico de interconversiones de grupos funcionales ampliamente conocidas para convertir un compuesto  
25 precursor en un compuesto de fórmula (I), y se describen en *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992. Por ejemplo, las posibles funcionalizaciones catalizadas por metales, tales como reactivos de organoestaño (reacción de Stille), reactivos de Grignard y reacciones con nucleófilos de nitrógeno, se describen en "Palladium Reagents and Catalysts" [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y *Handbook of OrganoPalladium Chemistry for Organic Synthesis* [Volumen 1, Editado por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

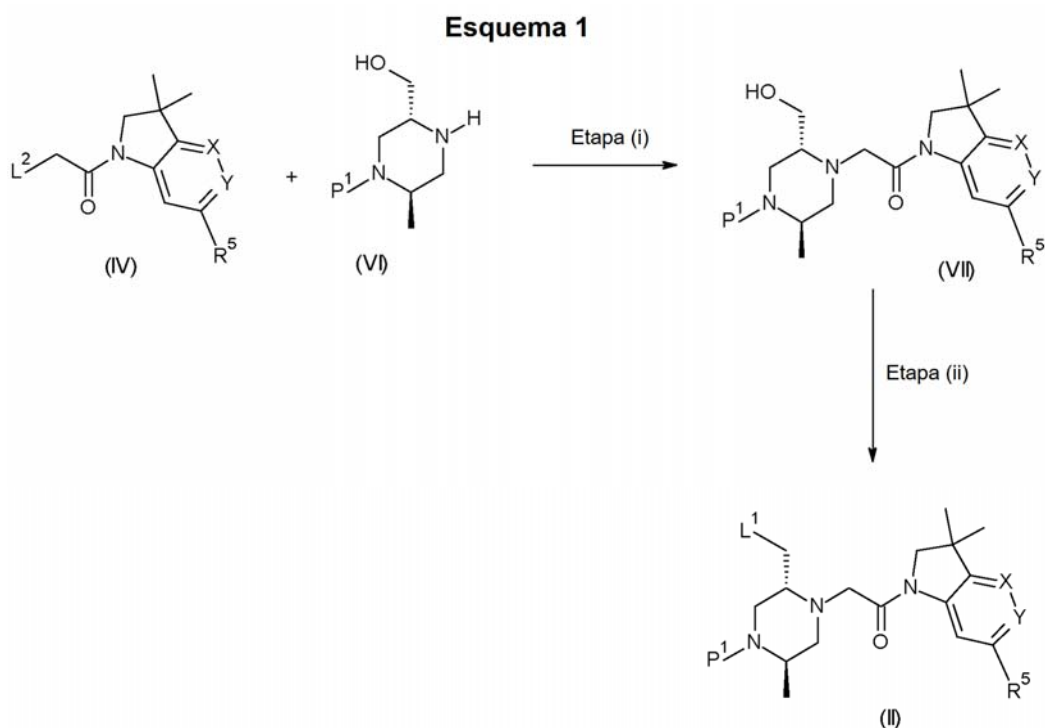
- 30 El procedimiento (d) se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (I) en forma de base libre, disuelto en un disolvente adecuado, con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable y, a continuación, el aislamiento de la sal resultante mediante procedimientos ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo, evaporación del disolvente o cristalización.

- 35 Si es apropiado, las reacciones descritas anteriormente en los procedimientos (a), (b) y (c) van seguidas o precedidas de una o más reacciones conocidas por el experto en la técnica y se realizan en un orden apropiado para conseguir las sustituciones requeridas en R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>5</sup> definidas anteriormente para proporcionar otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos no limitantes de dichas reacciones cuyas condiciones pueden encontrarse en la bibliografía  
40 incluyen:

- protección de funciones reactivas,
- desprotección de funciones reactivas,
- halogenación,
- 45 deshalogenación,
- desalquilación,
- alquilación y arilación de amina, anilina, alcohol y fenol,
- reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,
- reacciones de cicloadición en grupos apropiados,
- 50 reducción de nitro, ésteres, ciano y aldehídos,
- reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición,
- acilación,
- sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,
- saponificación/hidrólisis de grupos éster,
- 55 amidificación o transesterificación de grupos éster,
- esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,
- intercambio de halógenos,
- sustitución nucleófila con amina, tiol o alcohol,
- aminación reductora,
- 60 formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,

S-oxidación,  
N-oxidación,  
salificación.

5 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) según el siguiente Esquema 1:

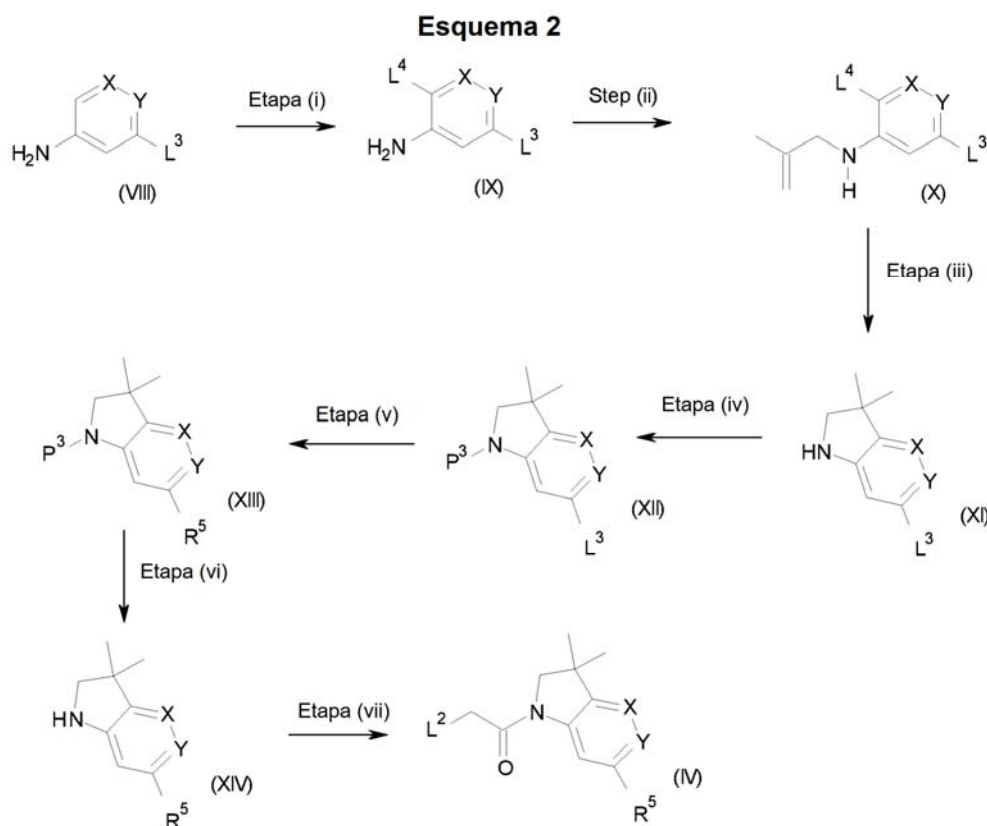


10 donde X, Y, R<sup>5</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y P<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente en esta invención.

La etapa (i) del Esquema 1 típicamente comprende hacer reaccionar los compuestos de fórmulas (IV) y (VI),  
 opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado, tal como yoduro de potasio, y una base adecuada, tal como  
 15 carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta  
 invención en la Preparación 22.

Cuando L<sup>1</sup> representa cloro, la etapa (ii) del Esquema 1 típicamente comprende hacer reaccionar el compuesto de  
 fórmula (VII) con un reactivo capaz de convertir un grupo hidroxilo en un grupo saliente bueno, por ejemplo, cloruro de  
 20 metilsulfonilo, en presencia de una base, tal como trietilamina. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención  
 en la Preparación 23.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse según el siguiente Esquema 2:



donde X, Y y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en esta invención para los compuestos de fórmula (IV), L<sup>3</sup> y L<sup>4</sup> representan grupos salientes adecuados, tal como un átomo de halógeno, donde L<sup>3</sup> y L<sup>4</sup> se eligen de tal manera que tengan reactividad diferencial (por ejemplo, L<sup>3</sup> representa bromo y L<sup>4</sup> representa yodo), y P<sup>3</sup> representa un grupo protector adecuado, tal como un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (tBoc).

Cuando L<sup>3</sup> representa bromo y L<sup>4</sup> representa yodo, la etapa (i) del Esquema 2 típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un agente yodante tal como *N*-yodosuccinimida. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 14.

La etapa (ii) del Esquema 2 típicamente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con 3-bromo-2-metilprop-1-eno en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 15.

La etapa (iii) del Esquema 2 típicamente comprende la ciclación del compuesto de fórmula (X) usando un catalizador de metal de transición tal como una sal de paladio, en presencia de base en un sistema de disolvente adecuado. Las condiciones adecuadas para tal procedimiento pueden implicar el uso de cloruro de tetrabutilamonio, formiato de sodio, acetato de paladio, trietilamina, agua y dimetilsulfóxido. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 16.

Cuando P<sup>3</sup> representa tBoc, la etapa (iv) del Esquema 2 típicamente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente adecuado, tal como THF, en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 17.

La etapa (v) del Esquema 2 típicamente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula R<sup>5</sup>-M, donde R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente en esta invención y M representa el residuo de una especie organometálica, de tal manera que R<sup>5</sup>-M representa un reactivo organometálico nucleófilo tal como un haluro de organocinc. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 18. Como alternativa, cuando L<sup>3</sup> representa un halógeno tal como bromo, el compuesto (XII) puede metalarse usando un reactivo organometálico adecuado, tal como butil-litio, idealmente a temperatura baja en un disolvente inerte tal como THF, y

el anión resultante enfriarse rápidamente con un electrófilo adecuado, por ejemplo, una amida de Weinreb tal como N-metoxi-N-metilpropionamida (véase la Preparación 39), o un aldehído tal como 4-fluorobenzaldehído (véase la Preparación 36), seguido de la interconversión de grupos funcionales según sea apropiado para dar los compuestos de fórmula (XIII).

5

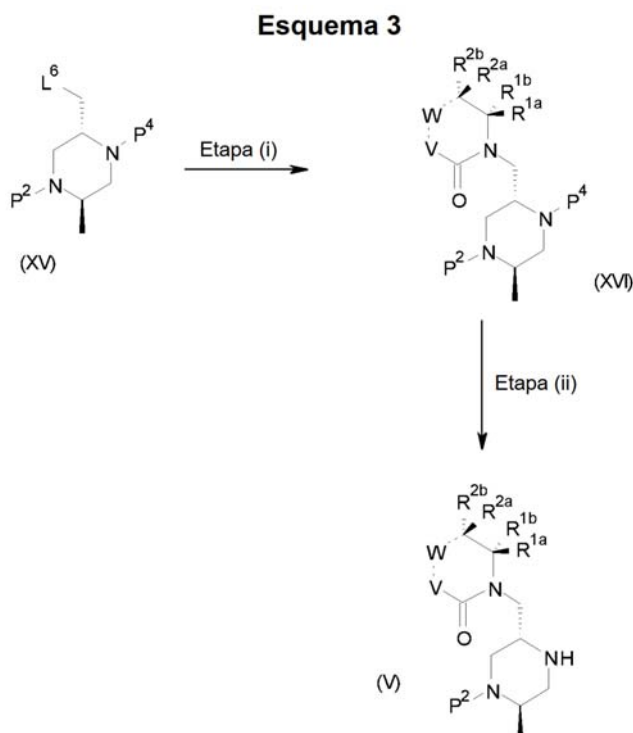
La etapa (vi) del Esquema 2 típicamente comprende una reacción de desprotección del compuesto de fórmula (XIII). Por ejemplo, cuando  $P^3$  representa tBoc, la etapa (vi) típicamente comprende el tratamiento con ácido clorhídrico. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 19.

10 Cuando  $L^2$  representa un halógeno tal como cloro, la etapa (vii) del Esquema 2 típicamente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un haluro de haloacetilo, tal como cloruro de cloroacetilo, en presencia de un disolvente inerte, tal como acetonitrilo. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 20.

15 En los compuestos (XIII) y/o (XIV), se pueden llevar a cabo opcionalmente interconversiones de grupos funcionales, por ejemplo, para modificar el grupo  $R^5$ . Los ejemplos de dichas transformaciones se muestran en las Preparaciones 28 - 30.

Los compuestos de fórmula (V), o derivados opcionalmente protegidos de los mismos, pueden prepararse según el siguiente Esquema 3:

20



25 donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $W$ ,  $V$  y  $P^2$  son como se han definido anteriormente en esta invención para los compuestos de fórmula (V),  $L^6$  representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro), y  $P^4$  representa un grupo protector adecuado, tal como bencilo.

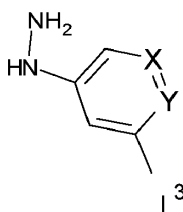
La etapa (i) del Esquema 3 típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (III) o un derivado opcionalmente protegido del mismo como se ha definido anteriormente en esta invención.

30 La reacción típicamente comprende el uso de una base, tal como hidruro de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 8.

La etapa (ii) del Esquema 3 típicamente comprende una reacción de desprotección. Por ejemplo, cuando  $P^4$  representa bencilo, la etapa (ii) típicamente comprende la hidrogenación del compuesto de fórmula (XVI) en presencia de un

catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un sistema de disolvente adecuado, tal como en ácido acético y etanol. Un ejemplo de tal reacción se muestra en esta invención en la Preparación 9.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIV) o (XI), donde X e Y representan ambos independientemente CH y CR<sup>9</sup>, donde L<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XVII)

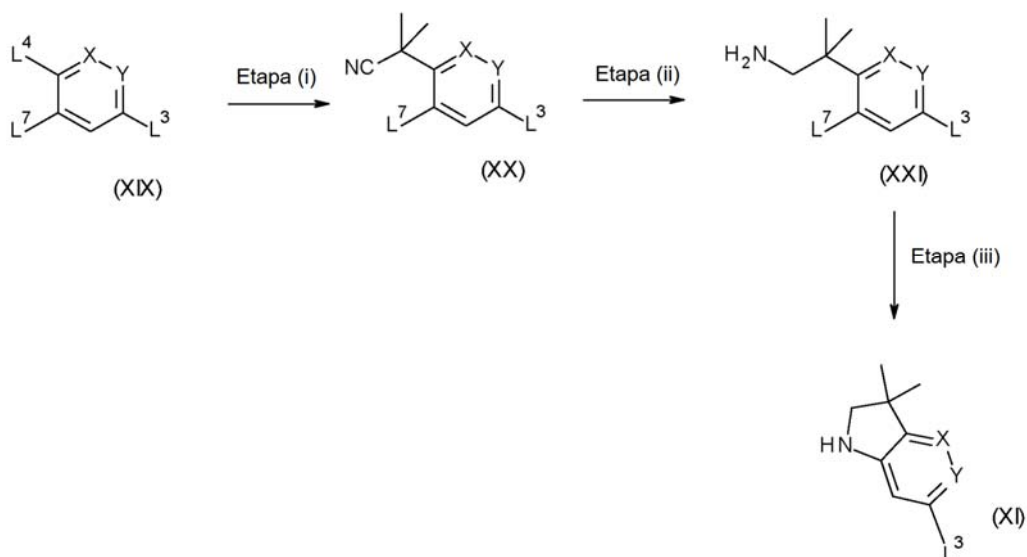


(XVII)

- 10 donde X e Y son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula Me<sub>2</sub>CHCHO, para formar una hidrazona, y a continuación la ciclación posterior para formar la indolina sustituida deseada. Tal procedimiento se realiza típicamente usando condiciones ácidas, por ejemplo, usando ácido acético como disolvente o usando un ácido apropiado en un disolvente inerte tal como tolueno. Se entenderá que, para ciertas combinaciones de X e Y, esta secuencia dará como resultado la producción de una mezcla de regioisómeros y que la separación de éstos se puede
- 15 llevar a cabo mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, cromatografía en columna. Tal separación se puede facilitar mediante la N-acilación del producto de este procedimiento, por ejemplo, usando cloruro de cloroacetilo, o la N-protección usando, por ejemplo, un grupo protector tBoc, después de lo cual el compuesto de fórmula (XIV) se puede regenerar opcionalmente mediante desprotección usando condiciones convencionales, por ejemplo, para un compuesto protegido con tBoc, el tratamiento con un ácido
- 20 apropiado tal como HCl.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) como se han definido anteriormente, donde X es N e Y es CH, se pueden preparar según el siguiente Esquema 4:

#### Esquema 4

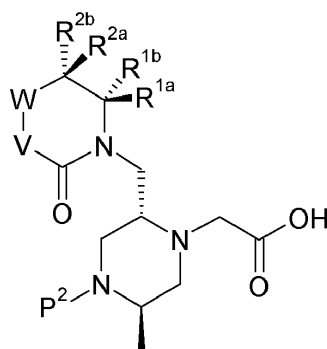


25

donde L<sup>3</sup> y L<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente y L<sup>7</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como flúor. La etapa (i) se puede llevar a cabo mediante la reacción con isobutironitrilo en presencia de una base adecuada, tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano. La etapa (ii) se puede lograr

usando un agente reductor adecuado, tal como borano, en un disolvente compatible, tal como tetrahidrofurano. La ciclación según la etapa (iii) se puede llevar a cabo a temperatura elevada en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente de alto punto de ebullición apropiado, tal como 1-metil-2-pirrolidinona.

- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

- 10 o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, V y W son como se han definido anteriormente en esta invención para los compuestos de fórmula (I) y P<sup>2</sup> representa un grupo protector adecuado, tal como un grupo *tert*-butiloxycarbonilo (tBoc), con un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente en esta invención, seguido de una reacción de desprotección adecuada para eliminar el grupo protector P<sup>2</sup> y cualquier grupo protector.

- 15 Esta reacción típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIV) en un disolvente adecuado y a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada y un reactivo capaz de activar el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de fórmula (XVIII). Un disolvente adecuado debe ser inerte frente a los reactivos usados, por ejemplo, diclorometano. Los ejemplos de bases adecuadas son trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Los ejemplos de reactivos  
 20 activadores adecuados son hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrop), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU), 1,1'-carbonildiimidazol, clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU). Este procedimiento se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de un reactivo coactivador adecuado tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiabenzotriazol (HOAt).

- 25 Los compuestos de fórmula (XVIII), o derivados opcionalmente protegidos de los mismos, se pueden preparar a partir de compuestos de (V), o derivados opcionalmente protegidos de los mismos, como se han definido anteriormente mediante procedimientos ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con un éster de un ácido monohaloacético, tal como bromoacetato de bencilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato  
 30 de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo; y posterior hidrólisis del éster (u opcionalmente hidrogenólisis, en el caso de un éster de bencilo).

- Se entenderá que ciertos compuestos, por ejemplo, los compuestos de fórmulas (I), (III), (V), (XIV), (XVI) y (XVIII) pueden existir en formas diastereoméricas y/o enantioméricas diferentes y que los procedimientos para su preparación  
 35 pueden utilizar precursores sintéticos enantioméricamente puros. Como alternativa, se pueden usar precursores racémicos y las mezclas de diastereoisómeros generadas en estos procedimientos se pueden separar mediante procedimientos ampliamente conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, usando cromatografía preparativa o de resolución quiral o no quiral usando derivados diastereoméricos: por ejemplo, cristalización de una sal formada con un ácido enantioméricamente puro tal como ácido L-tartárico; o separación de enantiómeros de un derivado  
 40 diastereomérico formado uniendo covalentemente un auxiliar quiral enantioméricamente puro al compuesto, seguida de separación usando procedimientos convencionales tales como la cromatografía quiral. La unión covalente mencionada anteriormente se escinde a continuación para generar el producto enantioméricamente puro apropiado.

- Los productos intermedios necesarios, por ejemplo, los compuestos de fórmula (III), (VI), (VIII), R<sup>5</sup>-M, (XV) y (XIX) se  
 45 comercializan, se conocen en la bibliografía, se preparan mediante procedimientos análogos a los de la bibliografía o se preparan mediante procedimientos análogos a los descritos en los procedimientos experimentales de los ejemplos



que se presentan más adelante.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto intermedio novedoso. En una realización, la invención proporciona un intermedio novedoso de fórmula (II) o (IV) o (V) o (VII) o (XVI) o (XVIII).

5

#### Grupos protectores

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para prevenir que tenga lugar una reacción en una localización no deseada de la molécula. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y procedimientos de protección y desprotección de grupos funcionales en Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3ª Edición; John Wiley and Sons, 1999).

10

En particular, los grupos R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> pueden sintetizarse en formas protegidas y los grupos protectores pueden eliminarse para generar un compuesto de fórmula (I).

15

Un grupo hidroxilo puede protegerse, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butilo éter; un tetrahidropirano (THP) éter; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo), o tritilo (trifenilmetilo) éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsililo éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH<sub>3</sub>).

20

Un grupo aldehído o cetona puede estar protegido, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)<sub>2</sub>) o cetal (R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>), respectivamente, en los que el grupo carbonilo (>C=O) se trata con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

25

Un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un carbamato (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); un carbamato de bencilo (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz o NH-Z); como un carbamato de t-butilo (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); un carbamato de 2-bifenil-2-propilo (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Boc), como un carbamato de 9-fluorenilmetilo (-NH-Fmoc), como un carbamato de 6-nitroveratrilo (-NH-Nvoc), como un carbamato de 2-trimetilsililetilo (-NH-Teoc), como un carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (-NH-Troc), como un carbamato de alilo (-NH-Alloc), o como un carbamato de 2-(fenilsulfonil)etilo (-NH-Psec).

30

Por ejemplo, en los compuestos de fórmula II que contienen un grupo amino, el grupo amino se puede proteger por medio de un grupo protector como se ha definido anteriormente en esta invención, siendo un grupo preferido el grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), mientras se introduce la funcionalización adicional. Cuando no se necesita la modificación posterior del grupo amino, el grupo protector se puede llevar a lo largo de la secuencia de reacción para proporcionar una forma protegida en N de un compuesto de la fórmula (I), que se puede desproteger a continuación mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, tratamiento con ácido, en el caso del grupo Boc) para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

35

Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), grupos bencilo tales como el grupo para-metoxibencilo (PMB) y grupos tetrahidropirano (THP).

40

Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de metilo; un éster de t-butilo); un éster de haloalquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C<sub>1-7</sub>); un éster de trialquilsililo C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; o un éster de aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo; éster de para-metoxibencilo). Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencilo tioéter; un acetoamidometil éter (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

45

#### Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

50

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar según técnicas convencionales ampliamente conocidas por el experto en la técnica, y los ejemplos de tales procedimientos incluyen técnicas cromatográficas tales como la cromatografía en columna (por ejemplo, la cromatografía ultrarrápida) y la HPLC. Una técnica de particular utilidad en la purificación de los compuestos es la cromatografía líquida preparativa acoplada a espectrometría de masas como un medio para detectar los compuestos purificados que emergen de la columna cromatográfica.

55

La LC-MS preparativa es un procedimiento convencional y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos en esta invención. Los procedimientos de la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) se pueden modificar para proporcionar una separación mejor de los materiales en bruto y la detección mejorada de las muestras mediante MS. La optimización del procedimiento de LC de gradiente

60

- preparativa implicará diversas columnas, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Se conocen bien en la técnica procedimientos para optimizar los procedimientos de LC-MS preparativa y a continuación usarlos para purificar compuestos. Dichos procedimientos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9. Un ejemplo de tal sistema para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa se describe más adelante en la sección Ejemplos de esta solicitud (con el título "Sistema de LC-MS para purificación dirigida por espectrometría de masas").
- 10 Los procedimientos de recristalización de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos se pueden llevar a cabo mediante procedimientos ampliamente conocidos por el experto en la técnica, véase, por ejemplo, (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Capítulo 8, Publisher Wiley-VCH). Los productos obtenidos a partir de una reacción orgánica rara vez son puros cuando se aíslan directamente de la mezcla de reacción. Si el compuesto (o una sal del mismo) es sólido, se puede purificar y/o cristalizar mediante recristalización de un disolvente adecuado. Un buen disolvente de recristalización debe disolver una cantidad moderada de la sustancia que se va a purificar a temperaturas elevadas, pero sólo una pequeña cantidad de la sustancia a una temperatura inferior. Debe disolver fácilmente las impurezas a temperaturas bajas, o no disolverlas en absoluto. Por último, el disolvente se debe poder retirar con facilidad del producto purificado. Esto normalmente significa que tiene un punto de ebullición relativamente bajo y un experto en la técnica conocerá los disolventes de recristalización para una sustancia particular o, si no se dispone de esa información, sabrá ensayar varios disolventes. Para obtener un buen rendimiento de material purificado, se usa la cantidad mínima posible de disolvente caliente para disolver todo el material impuro. En la práctica, se usa el 3-5 % más de disolvente del necesario, por lo que la solución no está saturada. Si el compuesto impuro contiene una impureza que es insoluble en el disolvente, esta se puede retirar a continuación mediante filtración y permitiendo después que la solución cristalice. Además, si el compuesto impuro contiene trazas de material coloreado que no son naturales del compuesto, estas se pueden retirar añadiendo una pequeña cantidad de agente decolorante, por ejemplo, carbón activo, a la solución caliente, filtrando y a continuación permitiendo que cristalice. Normalmente, la cristalización se produce espontáneamente tras el enfriamiento de la solución. Si esto no ocurre, se puede inducir la cristalización enfriando la solución por debajo de temperatura ambiente o añadiendo un único cristal de material puro (un cristal de siembra). También se puede llevar a cabo la recristalización y/o optimizar el rendimiento mediante el uso de un antidisolvente o codisolvente. En este caso, el compuesto se disuelve en un disolvente adecuado a temperatura elevada, se filtra y a continuación se añade un disolvente adicional en el que el compuesto requerido tiene una solubilidad baja para ayudar a la cristalización. Los cristales típicamente se aíslan a continuación usando filtración al vacío, se lavan y a continuación se secan, por ejemplo, en un horno o mediante desecación.
- 35 Otros ejemplos de procedimientos de purificación incluyen la sublimación, que incluye una etapa de calentamiento al vacío, por ejemplo, usando un dedo frío, y la cristalización desde el estado fundido (Crystallization Technology Handbook 2ª Edición, editado por A. Mersmann, 2001).

#### 40 EFECTOS BIOLÓGICOS

- Los compuestos de la invención, subgrupos y ejemplos de los mismos, son antagonistas de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), y pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas en esta invención. Además, los compuestos de la invención, y los subgrupos de los mismos, serán útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por las IAP. Las referencias a la prevención o profilaxis o al tratamiento de una enfermedad o afección tal como el cáncer incluyen en su alcance la mitigación o reducción de la incidencia del cáncer.
- 45

Por lo tanto, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para la mitigación o reducción de la incidencia del cáncer.

50

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

- 55 Más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) y los subgrupos de los mismos son antagonistas de las IAP. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen afinidad por la XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, y en particular por una IAP seleccionada de entre XIAP y cIAP1.

Los compuestos preferidos son compuestos que tienen afinidad por una o más IAP seleccionadas de entre XIAP, cIAP1 y cIAP2. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de  $CI_{50}$  inferiores a 0,1  $\mu M$ .

60

Los compuestos de fórmula (I) antagonistas son capaces de unirse a las IAP y presentar potencia para las IAP. En una realización, los compuestos antagonistas de fórmula (I) presentan selectividad para una o más IAP sobre otros los miembros de la familia IAP, y pueden ser capaces de unirse a, y/o presentar afinidad por, la XIAP y/o cIAP 5 preferente a la capacidad de unirse a, y/o presentar afinidad por, otros miembros de la familia IAP.

Además, muchos de los compuestos de la invención presentan selectividad para la XIAP en comparación con la cIAP, o viceversa, selectividad para la cIAP en comparación con la XIAP (en particular la cIAP1), y tales compuestos representan una realización de la invención. En particular, los compuestos de la invención pueden tener una afinidad 10 al menos 10 veces superior por uno o más miembros de la familia IAP, en particular la XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, que por otros miembros de la familia IAP. Esto se puede determinar usando los procedimientos descritos en esta invención. En una realización adicional, los compuestos de la invención pueden tener una afinidad equivalente por la XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, en particular una afinidad equivalente (es decir, una diferencia de afinidad inferior a 10 veces) por la XIAP y cIAP1.

15 La actividad contra la XIAP y cIAP1 puede resultar particularmente ventajosa. La antagonización equipotencial de la XIAP y cIAP1 debería permitir el desencadenamiento de la apoptosis mediante activación de la caspasa-8 y la derivación de la señalización de NF-kappaB prosupervivencia hacia la apoptosis; y el potente antagonismo de la XIAP garantizará que la apoptosis se consiga antes de la regulación positiva de cualquier mecanismo inherente de 20 resistencia para bloquear el proceso. Tras el agotamiento de la cIAP1 por autoubicuitinación y degradación proteasomal hay una regulación positiva temporal de la señalización de NF-kappaB que es responsable de la expresión de TNF-alfa en estirpes celulares sensibles, esto también es responsable de la regulación positiva de factores antiapoptóticos tales como cIAP2 y c-FLIP. De ahí la necesidad de un antagonismo potente de la XIAP para potenciar la activación de las caspasas efectoras y la muerte celular, en lugar de permitir que se acumule resistencia 25 mediada por la cIAP2. En general, se cree que las toxicidades que surgen tras la administración de estos compuestos *in vivo* surgirán de la inducción temporal de la señalización de NFkappaB y de la regulación positiva de las citocinas proinflamatorias resultante, que está mediada únicamente por el antagonismo de la cIAP1/2. Por lo tanto, la doble potencia debería permitir que se consiga un margen terapéutico antes de que se presenten toxicidades limitantes de la dosis.

30 La función de las IAP en la muerte celular programada también se ha visto implicada en muchas enfermedades, entre otras, en trastornos asociados a la acumulación de células (por ejemplo, cáncer, trastornos autoinmunes, inflamación y restenosis), trastornos en los que la apoptosis excesiva da como resultado la pérdida de células (por ejemplo, ictus, insuficiencia cardíaca, neurodegeneración, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad 35 de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia (ictus, infarto de miocardio) y osteoporosis, o en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple (EM).

Por lo tanto, también se prevé que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones tales como inflamación, hepatitis, colitis ulcerosa, gastritis, autoinmunidad, inflamación, restenosis, ictus, 40 insuficiencia cardíaca, afecciones neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia miotónica, y esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia, tal como lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, lesión cerebral por isquemia/reperfusión (I/R), isquemia por lesión del SNC aguda y crónica, ictus o infarto de miocardio, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple (EM) 45 y diabetes de tipo I, y enfermedades oculares tales como degeneración retiniana, que son consecuencia de la pérdida del control de la muerte celular programada.

Como consecuencia de su afinidad por las IAP, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio de controlar la muerte celular programada. Por lo tanto, se espera que los compuestos puedan resultar útiles en el tratamiento o la 50 prevención de trastornos proliferativos tales como los cánceres. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que hay un trastorno asociado a la acumulación de células o en las que la apoptosis excesiva da como resultado la pérdida de células.

Los ejemplos de cánceres (y sus equivalentes benignos) que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, pero sin limitación, 55 tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de diversos tipos, que incluyen adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células transicionales y otros carcinomas) tales como carcinomas de vejiga y tracto urinario, mama, tracto gastrointestinal (incluyendo de esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón, pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas microcíticos de pulmón, carcinomas no microcíticos de pulmón, carcinomas 60 broncoalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de la lengua, cavidad bucal, laringe, faringe,

nasofaringe, amígdala, glándulas salivales, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, cuello del útero, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular de tiroides), suprarrenal, próstata, piel y los anexos (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, nevos displásico); neoplasias hematológicas (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos precancerosos y trastornos de bajo potencial neoplásico, incluyendo neoplasias hematológicas y afecciones relacionadas del linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [LLA], leucemia linfocítica crónica [LLC], linfomas de linfocitos B tales como linfoma difuso de linfocitos B grandes [DLBCL], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas y leucemias de linfocitos T, linfomas de linfocitos citolíticos naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas, gamopatía monoclonal de significado incierto, plasmacitoma, mieloma múltiple, y trastornos linfoproliferativos postrasplante), y neoplasias hematológicas y afecciones relacionadas del linaje linfoide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [LMA], leucemia mielógena crónica [LMC], leucemia mielomonocítica crónica [LMMC], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal, por ejemplo, sarcomas del tejido blando, hueso o cartílago tales como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides, tumores estromales gastrointestinales, histiocitomas benignos y malignos, y dermatofibrosarcoma protuberante; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocitomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y neurinomas); tumores endocrinos (por ejemplo, tumores de la pituitaria, tumores de la glándula suprarrenal, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinoma medular de la tiroides); tumores oculares y de los anexos (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de las células germinales y trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, molas hidatidiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, y tumores neuroectodérmicos primitivos); o síndromes, congénitos u otros, que dejan al paciente susceptible a una neoplasia (por ejemplo, xeroderma pigmentoso).

El crecimiento de células es una función estrechamente controlada. El cáncer, una afección de crecimiento anómalo de las células, se produce cuando las células se replican de manera incontrolada (aumentan en número), crecen de manera incontrolable (se hacen más grandes) y/o sufren una muerte celular reducida por apoptosis (muerte celular programada), necrosis, o anoikis. En una realización, el crecimiento celular anómalo se selecciona de entre proliferación celular incontrolada, crecimiento celular excesivo o muerte celular programada reducida. En particular, la afección o enfermedad de crecimiento celular anómalo es un cáncer. Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, los usos o procedimientos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anómalo (es decir, un crecimiento celular incontrolado y/o rápido), la enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anómalo en una realización es un cáncer.

En una realización, la neoplasia hematológica es leucemia. En otra realización, la neoplasia hematológica es un linfoma.

Muchas enfermedades se caracterizan por una angiogénesis persistente y no regulada. Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo van acompañadas de una angiogénesis profunda, que puede contribuir a, o mantener, un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción de tejidos a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. Se ha encontrado que el crecimiento y la metástasis tumorales dependen de la angiogénesis. Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, ser útiles en la prevención y alteración del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de metástasis y cánceres metastásicos.

La metástasis o enfermedad metastásica es la propagación de una enfermedad de un órgano o parte a otro órgano o parte no adyacente. Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen los tumores primarios (es decir, células cancerosas en el punto de origen), la invasión local (células cancerosas que penetran y se infiltran en los tejidos normales circundantes del área local) y los tumores metastásicos (o secundarios), es decir, los tumores que se han formado a partir de células malignas que han circulado a través del torrente sanguíneo (diseminación hematológica) o a través de los vasos linfáticos o las cavidades corporales (transcelómica) a otros puntos y tejidos del cuerpo.

Los cánceres particulares incluyen el carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer esofágico, renal, de colon, colorrectal, de pulmón, por ejemplo, mesotelioma o adenocarcinoma de pulmón, de mama, de vejiga, gastrointestinal, de ovario y de próstata.

Los cánceres particulares incluyen el cáncer renal, melanoma, cáncer de colon, de pulmón, de mama, de ovario y de

próstata. En una realización, el cáncer se selecciona de entre melanoma, cáncer de colon, de mama y de ovario. En una realización, el cáncer es un melanoma. En una realización, el cáncer es cáncer de mama inflamatorio.

Un aspecto adicional de la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de entre una subpoblación que posee cánceres con un alto componente inflamatorio. Tales cánceres también se conocen como "de fenotipo inflamatorio" e incluyen tumores con señalización de citocinas elevada (por ejemplo, TNF). En una realización, el cáncer es un tumor inflamatorio, por ejemplo, melanoma, cáncer de colon, de mama y de ovario, en particular, melanoma.

10 En una realización, la enfermedad que se va a tratar es leucemia, tal como leucemias agudas y crónicas, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica crónica (LLC). En una realización, la leucemia es LDCBG refractaria.

En una realización, el cáncer es mesotelioma, incluyendo mesotelioma peritoneal maligno o mesotelioma pleural maligno.

15 Algunos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor (la mayoría de los trastornos epiteliales malignos comunes son inherentemente quimiorresistentes) o la resistencia puede surgir espontáneamente a medida que progresa la enfermedad o como resultado del tratamiento. A este respecto, las referencias al mesotelioma incluyen el mesotelioma con resistencia a venenos de las topoisomerasas, agentes alquilantes, antitubulinas, antifolatos, compuestos de platino y radioterapia, en particular el mesotelioma resistente a cisplatino. De forma similar, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple o mieloma múltiple refractario sensibles a bortezomib y las referencias a la leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica y leucemia mielógena crónica refractaria sensibles a imitanib.

25 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles al antagonismo de una cualquiera o más IAP seleccionadas de entre XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP, ILP2, ML-IAP, survivina y BRUCE, más preferentemente XIAP, cIAP1, cIAP2, ML-IAP, lo más preferentemente XIAP.

Se prevé además que los compuestos de la invención, y en particular los compuestos que tienen afinidad por las IAP, resultarán particularmente útiles en el tratamiento o la prevención de cánceres de un tipo asociado a, o caracterizado por, la presencia de niveles elevados de las IAP o amplificación del 11q22, por ejemplo, los cánceres a los que se hace referencia en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

Los niveles elevados de IAP debido a la sobreexpresión de las IAP se encuentran en muchos cánceres y están asociados a un mal pronóstico. Además, los cánceres con la amplificación del 11q22 también pueden ser sensibles a un antagonista de las IAP. Los niveles elevados de IAP y la amplificación del 11q22 se pueden identificar mediante las técnicas descritas en esta invención. Si un cáncer particular es uno que es sensible a la función de las IAP, se puede determinar mediante un procedimiento como se expone en la sección titulada "Procedimientos de diagnóstico".

40 Un aspecto adicional proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en esta invención, en particular cáncer.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento del crecimiento tumoral, la patogénesis, la resistencia a la quimioterapia y radioterapia mediante células sensibilizadoras a la quimioterapia y como agentes antimetastásicos.

45 Las intervenciones anticancerosas terapéuticas de todos los tipos aumentan necesariamente las tensiones impuestas a las células tumorales diana. Al mitigar los efectos perjudiciales de tales tensiones, las IAP están implicadas directamente en la resistencia a los efectos de los fármacos y regímenes de tratamiento contra el cáncer. Por lo tanto, los antagonistas de las IAP representan una clase de quimioterapéuticos con potencial para: (i) sensibilizar células neoplásicas a los fármacos y/o tratamientos anticancerosos; (ii) mitigar o reducir la incidencia de la resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerosos; (iii) revertir la resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerosos; (iv) potenciar la actividad de los fármacos y/o tratamientos anticancerosos; (v) retardar o impedir la aparición de resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerosos.

55 Como consecuencia de su afinidad por las IAP, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio de controlar la muerte celular programada. Por lo tanto, también se prevé que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones tales como trastornos inflamatorios, tales como hepatitis, colitis ulcerosa y gastritis; afecciones neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia miotónica, y esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia tal como restenosis, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, lesión cerebral por isquemia/reperfusión (I/R), isquemia

por lesión del SNC aguda o crónica, ictus o infarto de miocardio; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis; enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple (EM) y diabetes de tipo I, y enfermedades oculares tales como degeneración retiniana.

- 5 La afinidad de los compuestos de la invención como antagonistas de las IAP se puede medir usando los ensayos biológicos y biofísicos expuestos en los ejemplos de esta solicitud y el grado de afinidad presentado por un compuesto determinado se puede definir en términos del valor de la  $CI_{50}$ . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de  $CI_{50}$  inferior a 1  $\mu M$ , más preferentemente inferior a 0,1  $\mu M$ .
- 10 En una realización, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP (por ejemplo, XIAP y/o CIAP, por ejemplo, cIAP1). En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que sobreexpresa IAP (por ejemplo, XIAP y/o CIAP, por ejemplo, cIAP1).
- 15 En una realización, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP, donde el compuesto es un antagonista de la IAP que tiene una  $CI_{50}$  inferior a 50  $\mu M$  en al menos un ensayo (por ejemplo, unión por desplazamiento) contra una IAP. En particular, la IAP es XIAP, cIAP1 y/o cIAP2. En una realización adicional, la enfermedad o afección que está mediada por IAP es un cáncer que está caracterizado por la sobreexpresión de al menos una IAP y/o la amplificación del 11q22.
- 20 En una realización, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP, donde el compuesto tiene una  $CI_{50}$  inferior a 10  $\mu M$  contra al menos una IAP en un ensayo (por ejemplo, de unión por desplazamiento) contra la IAP.
- 25 Un aspecto adicional proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP, donde el compuesto es un antagonista de la IAP que tiene una  $CI_{50}$  inferior a 50  $\mu M$  contra al menos una IAP en un ensayo (por ejemplo, unión por desplazamiento).

#### PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO

- 30 Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), se puede cribar un paciente para determinar si una enfermedad o condición que padece o puede estar padeciendo el paciente sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene afinidad por la IAP. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.
- 35 Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que padece o puede estar padeciendo el paciente es una que está caracterizada por una anomalía genética o una expresión proteica anómala que conduce a la regulación positiva de los niveles de IAP o a la sensibilización de una vía a la función normal de las IAP o a la regulación positiva de una vía bioquímica cadena abajo de la activación de las IAP.
- 40 Los ejemplos de tales anomalías que dan como resultado la activación o sensibilización de las IAP, incluyen la pérdida de, o la inhibición de, las vías apoptóticas, la regulación positiva de los receptores o ligandos, la presencia de aberraciones citogenéticas o variantes mutantes de los receptores o ligandos. Los tumores con regulación positiva de las IAP, en particular sobreexpresión de IAP, pueden ser particularmente sensibles a los antagonistas de las IAP. Por
- 45 ejemplo, se ha identificado la sobreexpresión de XIAP y cIAP en un abanico de cánceres, como se describe en la sección Antecedentes.

Se ha detectado amplificación del cromosoma 11q22 en las estirpes celulares y los tumores primarios de carcinomas de células escamosas del esófago (Imoto y col., 2001) y el cuello uterino (Imoto y col., 2002), así como en cánceres de pulmón primarios/sus estirpes celulares (Dai y col., 2003). Los análisis de inmunohistoquímica y transferencia de Western han identificado a los genes de la cIAP1 y cIAP2 como posibles oncogenes en esta región, ya que ambos están sobreexpresados en cánceres en los que surge esta rara amplificación.

- La expresión regulación positiva incluye la expresión elevada o sobreexpresión, lo que incluye la amplificación genética (es decir, múltiples copias de genes), aberración citogenética y expresión aumentada por un efecto transcripcional.
- 55 Por lo tanto, el paciente se puede someter a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de IAP. El término diagnóstico incluye el cribado. Con marcador se incluyen los marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar la presencia de mutaciones de IAP o amplificación del 11q22. El término marcador también incluye los marcadores que son característicos de la
- 60 regulación positiva de las IAP, lo que incluye los niveles de proteínas, el estado de las proteínas y las concentraciones

de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

Las pruebas de diagnóstico y cribado típicamente se realizan en una muestra biológica (es decir, tejido corporal o fluidos corporales) seleccionada de entre muestras de biopsias tumorales, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales diseminadas), líquido cefalorraquídeo, plasma, suero, saliva, heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, hisopos bucales, biopsia cutánea u orina.

Los procedimientos de identificación y análisis de aberraciones citogenéticas, amplificación genética, mutaciones y regulación positiva proteica son conocidos por un experto en la técnica. Los procedimientos de cribado pueden incluir, pero sin limitación, procedimientos convencionales tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o la hibridación *in situ*, tal como la hibridación *in situ* de la fluorescencia (FISH).

En el cribado mediante RT-PCR, se evalúa la concentración de ARNm en el tumor mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguida de la amplificación del ADNc mediante PCR. Los procedimientos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, se conocen por un experto en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y la PCR se llevan a cabo por procedimientos convencionales, como se describe, por ejemplo, en Ausubel, F.M. y col., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. y col., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook y col., (2001), 3ª Ed., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa, se puede usar un kit de RT-PCR comercializado (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals) o la metodología como se expone en las patentes de Estados Unidos 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864, y 6.218.529 e incorporadas en esta invención por referencia.

Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para la evaluación de la expresión de ARNm sería la hibridación *in situ* de la fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Generalmente, la hibridación *in situ* comprende las etapas principales siguientes: (1) fijación del tejido que se va a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y reducir la unión inespecífica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados poshibridación para retirar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones están típicamente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidas son lo suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el uno o más ácidos nucleicos diana en condiciones estrictas. Los procedimientos convencionales para llevar a cabo la FISH se describen en Ausubel, F.M. y col., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, págs. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los procedimientos para la identificación de la expresión genética son descritos por (DePrimo y col. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: se sintetiza ADNc bicatenario a partir de ARN total usando un oligómero (dT)<sub>24</sub> para el cebado de la síntesis de la primera cadena de ADNc, seguida de la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores de hexámeros aleatorios. El ADNc bicatenario se usa como molde para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente según los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE.UU.) y a continuación se hibrida durante la noche en matrices genómicas humanas.

Como alternativa, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida bidimensional, ELISA, citometría de flujo y otros procedimientos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los procedimientos de detección incluirían el uso de anticuerpos dirigidos a un sitio específico. El experto en la técnica entenderá que todas estas técnicas ampliamente conocidas para la detección de la regulación positiva de IAP, la detección de variantes o mutantes de IAP, o la detección de la amplificación del 11q22 podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anómalos de proteínas tales como las IAP se pueden medir usando ensayos proteicos convencionales, por ejemplo, los ensayos descritos en esta invención. La presencia de niveles elevados o sobreexpresión también se podría detectar en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral, midiendo los niveles de proteína con un ensayo tal como el de Chemicon International. La proteína de interés se inmunoprecipitaría del lisado de la muestra y se mediría su concentración.

Los procedimientos alternativos para la medición de la sobreexpresión o elevación de las IAP, isoformas de las mismas incluidas, incluyen la medición de la densidad de los microvasos. Esto se puede medir, por ejemplo, usando los procedimientos descritos por Orre y Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2), 101-8). Los procedimientos de ensayo también incluyen el uso de marcadores.

Por lo tanto, todas estas técnicas también se podrían utilizar para identificar tumores particularmente adecuados para su tratamiento con los compuestos de la invención.

10 Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en un paciente que se ha sometido a cribado y se ha determinado que padece, o tiene riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene afinidad por las IAP (es decir, un antagonista de las IAP).

15 Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de entre una subpoblación que posee sobreexpresión de uno o más de los miembros de la familia IAP (por ejemplo, cIAP y/o XIAP).

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado como poseedor de una aberración citogenética que da como resultado la sobreexpresión de IAP, por ejemplo, un paciente seleccionado como poseedor de la amplificación del 11q22.

La determinación mediante RM de la normalización de los vasos (por ejemplo, usando secuencias de RM eco de gradiente, eco de espín, y la mejora del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo de los vasos y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes también se puede usar para identificar la idoneidad para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por IAP, procedimiento que comprende (i) cribar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección que padece o puede padecer el paciente sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene afinidad por las IAP; y (ii) cuando se indica que la enfermedad o afección del paciente es susceptible, administrar posteriormente al paciente un compuesto de fórmula (I) y subgrupos o ejemplos del mismo como se definen en esta invención.

### 35 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Siempre que sea posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación).

40 Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se definieron anteriormente, y procedimientos para fabricar una composición farmacéutica que comprende (por ejemplo, mezclar) al menos un compuesto de fórmula (I) (y subgrupos del mismo como se definen en esta invención) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos, como se describen en esta invención.

45 El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de entre, por ejemplo, vehículos (por ejemplo, un vehículo sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes, cargas o agentes de carga, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes de control de la liberación, agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, 50 agentes saporíferos, edulcorantes, agentes para el enmascaramiento del sabor, estabilizantes u otros excipientes usados convencionalmente en las composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de excipientes para diversos tipos de composiciones farmacéuticas se exponen más pormenorizadamente a continuación.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en esta invención, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el criterio médico sólido, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones excesivos, con una relación beneficio/riesgo acorde razonable. Cada vehículo, excipiente, etc., también debe ser "aceptable" en el sentido de que debe ser compatible con el resto de componentes de la formulación.

60 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) se pueden formular según técnicas



conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, 5  
tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las  
composiciones están destinadas a la administración parenteral, se pueden formular para la administración intravenosa,  
intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para la administración directa en un órgano o tejido diana mediante  
inyección, infusión u otros medios de administración. La administración se puede hacer mediante inyección de bolo,  
10 infusión a corto plazo o infusión a un plazo más largo y puede ser mediante administración pasiva o mediante la  
utilización de una bomba de infusión o un dispositivo de jeringa adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección  
estériles acuosas o no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, cosolventes,  
agentes tensioactivos, mezclas de disolventes orgánicos, agentes de formación de complejos con ciclodextrinas,  
15 agentes emulsionantes (para formar y estabilizar las formulaciones de emulsión), componentes de los liposomas para  
formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de la liofilización y combinaciones  
de agentes para, entre otros, estabilizar el principio activo en una forma soluble y hacer la formulación isotónica con  
la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar  
la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes  
20 espesantes (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol  
21(2) 2004, pág. 201-230).

Las formulaciones se pueden presentar en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas, viales y  
jeringas precargadas, y se pueden almacenar en un estado deshidratado mediante congelación (liofilizado) que solo  
25 requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

La formulación farmacéutica se puede preparar liofilizando un compuesto de fórmula (I), o subgrupos del mismo.  
Liofilización se refiere al procedimiento de secado por congelación de una composición. Por lo tanto, secado por  
congelación y liofilización se usan en esta invención como sinónimos.  
30

Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y  
comprimidos estériles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender  
35 soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas, así como polvos estériles para  
reconstitución en soluciones o dispersiones inmediatamente antes de su uso, farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua,  
etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas  
40 adecuadas de la misma, aceites vegetales (tales como aceite de girasol, cártamo, maíz, u oliva) y ésteres orgánicos  
inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de  
materiales espesantes o de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula  
necesario en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes  
humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se  
puede garantizar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno,  
clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes para ajustar la tonicidad  
tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se  
50 puede lograr mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y  
gelatina.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la  
administración i.v., por ejemplo, mediante inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se  
55 puede administrar como tal, o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente  
farmacéuticamente aceptable, tal como un 0,9 % de solución salina o un 5 % de dextrosa), antes de la administración.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración  
subcutánea (s.c.).  
60

Las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos (revestidos o sin revestir), cápsulas (duras o blandas), pastillas, píldoras, comprimidos para chupar, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

5 Por lo tanto, las composiciones de los comprimidos pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o un alcohol de azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no obtenido de azúcares tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o un derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener  
 10 ingredientes convencionales como aglutinantes y agentes de granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables, tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponantes (por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son ampliamente conocidos y no es necesario describirlos  
 15 pormenorizadamente en esta invención.

Los comprimidos se pueden diseñar para que liberen el fármaco indistintamente tras el contacto con los líquidos estomacales (comprimidos de liberación inmediata) o para que lo liberen de una manera controlada (comprimidos de liberación controlada) a lo largo de un periodo de tiempo prolongado o en una región específica del tracto GI.  
 20

Las formulaciones de las cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o equivalentes sintéticos u obtenidos de plantas de la misma.

25 Las formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar revestidas o no. Los revestimientos pueden actuar indistintamente como una película protectora (por ejemplo, un polímero, una cera o un barniz) o como un mecanismo para controlar la liberación del fármaco o con fines estéticos o identificativos. El revestimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit™) se puede diseñar para que libere el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el revestimiento se puede seleccionar para que se degrade en determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando selectivamente de ese modo el compuesto en el estómago o en el íleon, duodeno, yeyuno o colon.  
 30

En lugar de, o además de, un revestimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de la liberación, por ejemplo, un agente retardador de la liberación que se puede adaptar para que libere el compuesto de una manera controlada en el tracto gastrointestinal. Como alternativa, el fármaco se puede presentar en un revestimiento de polímero, por ejemplo, un polímero de polimetacrilato, que se puede adaptar para que libere selectivamente el compuesto en diversas condiciones de acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Como alternativa, el material de la matriz o el revestimiento retardador de la liberación puede tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona de forma sustancial y continua a medida que la forma farmacéutica pasa a través del tracto gastrointestinal. En otra alternativa, el revestimiento se puede diseñar para que se desintegre por la acción microbiana en el intestino. Como una alternativa adicional, el principio activo se puede formular en un sistema de administración que proporciona el control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otras formas de liberación retardada o controlada (por ejemplo, las formulaciones a base de resinas de intercambio iónico) se pueden preparar según procedimientos  
 45 ampliamente conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto de fórmula (I) puede formularse con un vehículo y administrarse en forma de nanopartículas, ayudando el aumento del área de la superficie de las nanopartículas a su absorción. Además, las nanopartículas ofrecen la posibilidad de penetración directa en la célula. Los sistemas de administración de fármacos de nanopartículas se describen en "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", editado por Ram B Gupta y Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, publicado en 13 de marzo de 2006. Las nanopartículas para administración de fármacos también se describen en J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, y en Sinha y col., Mol. Cancer Ther. 1 de agosto, (2006) 5, 1909.  
 50

55 Las composiciones farmacéuticas comprenden típicamente de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 95 % (p/p) de principio activo y del 99 % (p/p) al 5 % (p/p) de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, las composiciones comprenden de aproximadamente el 20 % (p/p) a aproximadamente el 90 % (p/p) de principio activo y del 80 % (p/p) al 10 % de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el  
 60 1 % a aproximadamente el 95 %, preferentemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 % de

principio activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargables, grageas, comprimidos o cápsulas.

5 El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar en función de la forma física deseada de la formulación y, por ejemplo, se pueden seleccionar de entre diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como cargas o agentes de carga; y diluyentes líquidos tales como disolventes y codisolventes), desintegrantes, agentes tamponantes, lubricantes, fluidificantes, agentes para el control de la liberación (por ejemplo, polímeros o ceras retardantes o retardadores de la liberación, aglutinantes, agentes de granulación, pigmentos, agentes saporíferos, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes ajustadores de la tonicidad y agentes de revestimiento.

10

El experto en la técnica tendrá la experiencia necesaria para seleccionar las cantidades apropiadas de los ingredientes para su uso en las formulaciones. Por ejemplo, los comprimidos y las cápsulas típicamente contienen el 0-20 % de desintegrantes, el 0-5 % de lubricantes, el 0-5 % de fluidificantes y/o el 0-99 % (p/p) de cargas o agentes de carga (en función de la dosis de fármaco). También pueden contener el 0-10 % (p/p) de aglutinantes poliméricos, el 0-5 % (p/p) de antioxidantes, el 0-5 % (p/p) de pigmentos. Los comprimidos de liberación lenta contendrán además el 0-99 % (p/p) de polímeros para el control (por ejemplo, el retardo) de la liberación (en función de la dosis). Los revestimientos de película del comprimido o la cápsula contienen típicamente el 0-10 % (p/p) de polímeros, el 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o el 0-2 % (p/p) de plastificantes.

15 20 Las formulaciones parenterales contienen típicamente el 0-20 % (p/p) de tampones, el 0-50 % (p/p) de codisolventes y/o el 0-99 % (p/p) de agua para inyección (WFI) (en función de la dosis y de si están liofilizadas). Las formulaciones para depósito intramuscular también pueden contener el 0-99 % (p/p) de aceites.

25 Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener combinando el principio activo con vehículos sólidos, si se desea, granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, a los comprimidos, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlos en una matriz polimérica o cerosa que permite que los principios activos difundan o se liberen en cantidades moderadas.

30 Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más de sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas dispersos molecularmente), un tipo de dispersión sólida, son ampliamente conocidas para su uso en la tecnología farmacéutica (véase (Chiou y Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para aumentar las velocidades de disolución y la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua.

35

Esta invención también proporciona formas farmacéuticas sólidas que comprenden la solución sólida descrita anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables y comprimidos dispersables o efervescentes. Se pueden mezclar excipientes conocidos con la solución sólida para proporcionar la forma farmacéutica deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un tensioactivo. Además, una cápsula puede contener un agente de carga, tal como lactosa o celulosa microcristalina. Un comprimido puede contener la solución sólida mezclada con al menos un desintegrante, un lubricante, un tensioactivo, un agente de carga y un deslizante. Un comprimido masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente de carga, un lubricante y, si se desea, un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial) y aromas adecuados. Las soluciones sólidas también se pueden formar pulverizando soluciones de fármaco y un polímero adecuado sobre la superficie de vehículos inertes tales como perlas de azúcar ("esferas"). Estas perlas pueden llenarse posteriormente en cápsulas o comprimirse para formar comprimidos.

50 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "cajas" que contienen un ciclo de tratamiento completo en un único envase, generalmente un envase de blíster. Las cajas tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro de un paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, porque el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en la caja, habitualmente ausente en las prescripciones de los pacientes. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente con las instrucciones del facultativo.

55

Las composiciones para su uso tópico y administración nasal incluyen pomadas, cremas, aerosoles, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Dichas composiciones se pueden formular según procedimientos conocidos.

60 Los ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen óvulos y supositorios que se pueden

construir, por ejemplo, a partir de un material moldeable o ceroso moldeado que contiene el compuesto activo. Las soluciones del compuesto activo también se pueden usar para administración rectal.

Las composiciones para administración por inhalación pueden adoptar la forma de composiciones de polvo inhalable o aerosoles de líquido o polvo, y se pueden administrar de forma convencional usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores en aerosol. Dichos dispositivos son ampliamente conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente sólido inerte en polvo tal como lactosa.

10 Los compuestos de la fórmula (I) generalmente se presentarán en forma de dosis unitaria y, como tal, típicamente contendrán suficiente compuesto para proporcionar el grado de actividad biológica deseado. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de principio activo, por ejemplo, de 1 nanogramo a 2 miligramos de principio activo. Dentro de estos intervalos, los subintervalos particulares de compuesto son de 0,1 miligramos a 2 gramos de principio activo (más habitualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos) o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0,1 miligramos a 2 miligramos de principio activo).

Para las composiciones orales, una forma farmacéutica unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 100 miligramos a 1 gramo, de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado.

## 25 PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la fórmula (I) y los subgrupos como se definen en esta invención pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de un abanico de enfermedades o afecciones mediadas por IAP. Por lo tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o afección mediada por IAP, tal como XIAP y/o cIAP, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I) como se describe en esta invención. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o afección que sobreexpresa IAP, tal como una XIAP y/o cIAP, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I) como se describe en esta invención. Los ejemplos de tales patologías y afecciones se expusieron anteriormente, y en particular incluyen el cáncer.

Los compuestos se administran generalmente a un sujeto con necesidad de tal administración, por ejemplo, un paciente humano o animal, preferentemente un humano.

Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas. Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades potencialmente mortales), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (I) pueden superar a las desventajas de los efectos tóxicos o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar los compuestos en cantidades que están asociadas a un cierto grado de toxicidad.

Los compuestos se pueden administrar durante un periodo prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar solo durante un periodo corto. Como alternativa, se pueden administrar de manera continua o de una manera que proporcione la administración intermitente (por ejemplo, de una manera pulsátil).

Una dosis diaria habitual del compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más generalmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque se pueden administrar dosis superiores o inferiores cuando sea necesario. El compuesto de la fórmula (I) se puede administrar diariamente o de forma repetida cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 21, o 28 días, por ejemplo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente en un intervalo de dosis, por ejemplo, 1 a 1500 mg, 2 a 800 mg, o 5 a 500 mg, por ejemplo, 2 a 200 mg o 10 a 1000 mg, incluyendo los ejemplos de dosis particulares 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez al día. El compuesto se puede administrar continuamente (es decir, tomado todos los días sin un descanso durante toda la duración del régimen de

tratamiento). Como alternativa, el compuesto se puede administrar intermitentemente (es decir, tomado continuamente durante un periodo determinado tal como una semana, a continuación, interrumpido durante un periodo tal como una semana y a continuación tomado continuamente durante otro periodo tal como una semana, y así sucesivamente durante toda la duración del régimen de tratamiento). Los ejemplos de regímenes de tratamiento que implican la administración intermitente incluyen regímenes donde la administración es en ciclos de una semana sí, una semana no; o dos semanas sí, una semana no; o tres semanas sí, una semana no; o dos semanas sí, dos semanas no; o cuatro semanas sí, dos semanas no; o una semana sí, tres semanas no, durante uno o más ciclos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos.

10 En una pauta posológica particular, un paciente recibirá una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante periodos de una hora al día durante hasta diez días, en particular hasta cinco días durante una semana, y el tratamiento se repetirá a un intervalo deseado tal como dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

Más particularmente, un paciente puede recibir una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante periodos de una hora al día durante 5 días y repetir el tratamiento cada tres semanas.

En otra pauta posológica particular, un paciente recibe una infusión a lo largo de 30 minutos a 1 hora, seguida de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo, 1 a 5 horas, por ejemplo, 3 horas.

20 En una pauta posológica particular adicional, un paciente recibe una infusión continua durante un periodo de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

En última instancia, sin embargo, la cantidad de compuesto administrado y el tipo de composición usada serán acordes a la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se está tratando y será según el criterio del facultativo.

25 Se ha descubierto que los antagonistas de las IAP se pueden usar como un agente único o en combinación con otros agentes anticancerosos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un antagonista que induce la apoptosis con otro agente que actúa mediante un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Se pueden realizar experimentos de combinación, por ejemplo, como se describe en Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regulat* 1984;22: 27-55.

Los compuestos como se definen en esta invención se pueden administrar como un único agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con uno o más compuestos (o terapias) diferentes para el tratamiento de una enfermedad particular, por ejemplo, una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se ha definido anteriormente en esta invención. Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más medicamentos diferentes, más particularmente, con otros agentes anticancerosos o adyuvantes (agentes auxiliares en la terapia) en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar junto con (simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo) los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero sin limitación:

- 40
  - inhibidores de la topoisomerasa I;
  - antimetabolitos;
  - agentes dirigidos a la tubulina;
  - inhibidores de los ligandos de ADN y la topoisomerasa II;
- 45
  - agentes alquilantes;
  - anticuerpos monoclonales;
  - antihormonas;
  - inhibidores de la transducción de señales;
  - inhibidores de proteasomas;
- 50
  - ADN metiltransferasas;
  - citocinas y retinoides;
  - terapias dirigidas a la cromatina;
  - radioterapia; y
  - otros agentes terapéuticos o profilácticos.

55

Los ejemplos particulares de agentes anticancerosos o adyuvantes (o sales de los mismos), incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los agentes seleccionados de entre los grupos (i)-(xlvi), y opcionalmente el grupo (xlvii), que se indican a continuación:

- (i) compuestos de platino, por ejemplo, cisplatino (opcionalmente combinado con amifostina), carboplatino u oxaliplatino;
- 5 (ii) compuestos de taxanos, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteínas (Abraxane™), docetaxel, cabazitaxel o larotaxel;
- (iii) inhibidores de la topoisomerasa I, por ejemplo, compuestos de camptotecina, por ejemplo, camptotecina, irinotecán (CPT11), SN-38 o topotecán;
- (iv) inhibidores de la topoisomerasa II, por ejemplo, epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido o tenipósido;
- 10 (v) alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vincristina liposomal (Onco-TCS), vinorelbina, vindesina, vinflunina o vinvesir;
- (vi) derivados de nucleósidos, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU, opcionalmente en combinación con leucovorina), gemcitabina, capecitabina, tegafur, UFT, S1, cladribina, citarabina (Ara-C, arabinósido de citosina), fludarabina, clofarabina o nelarabina;
- 15 (vii) antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina, tiopurina, 6-mercaptopurina o hidroxiaurea (hidroxicarbamida);
- (viii) agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina (BCNU), bendamustina, tiotepa, melfalán, treosulfano, lomustina (CCNU), altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, fotemustina, ifosfamida (opcionalmente en combinación con mesna),
- 20 pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo, mecloretamina, metilciclohexilcloroetilnitrosourea o nimustina (ACNU);
- (ix) antraciclínas, antracenodionas y fármacos relacionados, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina (opcionalmente en combinación con dexrazoxano), formulaciones liposomales de doxorrubicina (por ejemplo, CAELYX™, Myocet™, Doxil™), idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, amsacrina o valrubicina;
- 25 (x) epotilonas, por ejemplo, ixabepilona, patupilona, BMS-310705, KOS-862 y ZK-EPO, epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona B (también conocida como epotilona D o KOS-862), azaepotilona B (también conocida como BMS-247550), aulimalida, isolaulimalida o lueterobina;
- (xi) inhibidores de la ADN metiltransferasa, por ejemplo, temozolomida, azacitidina o decitabina;
- (xii) antifolatos, por ejemplo, metotrexato, pemetrexed disódico o raltitrexed;
- 30 (xiii) antibióticos citotóxicos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, o mitramicina;
- (xiv) agentes ligantes de tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- (xv) inhibidores de la transducción de señales tales como inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), inhibidores del VEGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial vascular), inhibidores del PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), MTKI (inhibidores cinasas multidiana), inhibidores de Raf, inhibidores de mTOR, por ejemplo, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovotinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalanib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirálimus, everólimus (RAD 001) o vemurafenib (PLX4032/RG7204);
- 35 (xvi) inhibidores de la cinasa Aurora, por ejemplo, AT9283, barasertib (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), cenisertib (R-763), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237) o MP-470;
- (xvii) inhibidores de CDK, por ejemplo, AT7519, roscovitina, seliciclib, alvocidib (flavopiridol), dinaciclib (SCH-727965), 7-hidroxiestaurosporina (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (también conocida como SNS-032), PHA533533, PD332991, ZK-304709 o AZD-5438;
- 40 (xviii) inhibidores de PKA/B e inhibidores de la vía de PKB (akt), por ejemplo, AT13148, AZ-5363, Semaphore, SF1126 e inhibidores de mTOR tales como análogos de la rapamicina, AP23841 y AP23573, inhibidores de la calmodulina (inhibidores de la translocación del factor forkhead), API-2/TCN (tricitribina), RX-0201, clorhidrato de enzastaurina (LY317615), NL-71-101, SR-13668, PX-316 o KRX-0401 (perifosina/NSC 639966);
- 45 (xix) inhibidores de Hsp90, por ejemplo, AT13387, herbimicina, geldanamicina (GA), 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), por ejemplo, NSC-330507, Kos-953 y CNF-1010, clorhidrato de 17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-DMAG), por ejemplo, NSC-707545 y Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021, una purina oral), ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112) o IPI-504;
- 50 (xx) anticuerpos monoclonales (no conjugados o conjugados a radioisótopos, toxinas u otros agentes), derivados de anticuerpos y agentes relacionados, tales como anticuerpos anti-CD, anti-VEGFR, anti-HER2 o anti-EGFR, por ejemplo, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetán (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamicina (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (anticuerpo contra HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ertumaxomab (HER2 y CD3), cetuximab (EGFR), panitumumab (EGFR), necitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), bevacizumab (VEGF), ipilimumab (CTLA4), catumaxumab (EpCAM y CD3), abagovomab (CA125),
- 60 farletuzumab (receptor de folatos), elotuzumab (CS1), denosumab (ligando de RANK), figitumumab (IGF1R),

- CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (receptor de TRAIL), MetMAB (Met), mitumomab (gangliósido GD3), naptumomab estafenatox (5T4) o siltuximab (IL6);
- (xxi) antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- (xxii) inhibidores de la aromatasa y fármacos relacionados, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona, aminoglucetimidina, mitotano o vorozol;
- (xxiii) antiandrógenos (es decir, agonistas del receptor de andrógenos) y agentes relacionados, por ejemplo, bicalutamida, nilutamida, flutamida, ciproterona o ketoconazol;
- (xxiv) hormonas y análogos de las mismas, tales como medroxiprogesterona, dietilestilbestrol (también conocido como dietilestilboestrol) u octreotida;
- (xxv) esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), fluoximestrona o gospol,
- (xxvi) inhibidor esteroideo de la citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo, abiraterona;
- (xxvii) agonistas o antagonistas de la gonadolibarina (GnRA), por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolide, triptorelina, buserelina o deslorelina;
- (xxviii) glucocorticoides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, dexametasona;
- (xxix) agentes de diferenciación, tales como retinoides, rexinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo, acutane, alitretinoína, bexaroteno o tretinoína;
- (xxx) inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- (xxxi) terapias dirigidas a la cromatina tales como inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), dacinostat (NVP-LAQ824), R306465/JNJ-16241199, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat, clamidocina, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101 o apicidina;
- (xxxii) inhibidores de proteasomas, por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, CEP-18770, mLN-9708 u ONX-0912;
- (xxxiii) fármacos fotodinámicos, por ejemplo, porfímero sódico o temoporfina;
- (xxxiv) agentes anticancerosos derivados de organismos marinos tales como trabectedina;
- (xxxv) fármacos radiomarcados para radioinmunoterapia, por ejemplo, con un isótopo emisor de partículas beta (por ejemplo, yodo-131, itrio-90) o un isótopo emisor de partículas alfa (por ejemplo, bismuto-213 o actinio-225), por ejemplo, ibritumomab o tositumomab/yodo;
- (xxxvi) inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- (xxxvii) inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- (xxxviii) interferones recombinantes (tales como interferón- $\alpha$  e interferón  $\alpha$ ) e interleucinas (por ejemplo, interleucina 2), por ejemplo, aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b o peginterferón alfa 2b;
- (xxxix) moduladores selectivos de la respuesta inmunitaria, por ejemplo, talidomida o lenalidomida;
- (xl) vacunas terapéuticas tales como sipuleucel-T (Provenge) u OncoVex;
- (xli) agentes activadores de las citocinas, que incluyen picibanil, romurtida, sizofirán, Virulizin o timosina;
- (xlii) trióxido de arsénico;
- (xliii) inhibidores de los receptores acoplados a la proteína g (GPCR), por ejemplo, atrasentán;
- (xliv) enzimas tales como L-asparaginasa, pegaspargasa, rasburicasa o pegademasa;
- (xlv) inhibidores de la reparación del ADN, tales como inhibidores de PARP, por ejemplo, olaparib, velaparib, iniparib, INO-1001, AG-014699 u ONO-2231;
- (xlvi) agonistas del receptor de muerte (por ejemplo, receptor del ligando inductor de la apoptosis (TRAIL) relacionado con el TNF), tales como mapatumumab (antes HGS-ETR1), conatumumab (antes AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermina, CS-1008, apomab o ligandos de TRAIL recombinantes tales como ligando de TRAIL/Apo2 humano recombinante;
- (xlvii) agentes profilácticos (adjuntos); es decir, agentes que reducen o mitigan algunos de los efectos secundarios asociados a los agentes quimioterapéuticos, por ejemplo,
- agentes antieméticos,
  - agentes que previenen o reducen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que surgen de la reducción de los niveles de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo, interleucina-11 (por ejemplo, oprelvequina), eritropoyetina (EPO) y análogos de los mismos (por ejemplo, darbepoetina alfa), análogos de los factores estimulantes de colonias, tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (por ejemplo, sargramostim) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y análogos de los mismos (por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim),
  - agentes que inhiben la resorción ósea tales como denosumab o bisfosfonatos, por ejemplo, zoledronato, ácido zoledrónico, pamidronato e ibandronato,

- agentes que suprimen las respuestas inflamatorias, tales como dexametasona, prednisona y prednisolona,
- agentes usados para reducir los niveles sanguíneos de hormona del crecimiento y IGF-I (y otras hormonas) en pacientes con acromegalia u otros tumores productores de hormonas raras, tales como formas sintéticas de la hormona somatostatina, por ejemplo, acetato de octreotida,
- 5 - antídoto para fármacos que reducen los niveles de ácido fólico tales como leucovorina o ácido folínico,
- agentes para el dolor, por ejemplo, opiáceos tales como morfina, diamorfina y fentanilo,
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib,
- agentes para la mucositis, por ejemplo, palifermina,
- 10 - agentes para el tratamiento de los efectos secundarios, que incluyen anorexia, caquexia, edema o episodios tromboembólicos, tales como acetato de megestrol.

Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se puede administrar en pautas posológicas individuales variables y por diferentes vías. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más agentes pueden diferir: cada uno se puede administrar simultáneamente o en momentos diferentes. Un experto en la técnica sabrá, gracias a sus conocimientos generales habituales, los regímenes de administración y las terapias combinadas que debe utilizar. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede usar en combinación con uno o más agentes diferentes que se administran según sus regímenes de combinación existentes. Los ejemplos de regímenes de combinación convencionales se proporcionan a continuación.

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

25 El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una posología de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 1 a 300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente, para irinotecán en una posología de aproximadamente 100 a 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para topotecán a aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

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

35 El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 2 a 30 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de la superficie corporal, particularmente, para vinblastina en una posología de aproximadamente 3 a 12  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para vincristina en una posología de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para vinorelbina en una posología de aproximadamente 10 a 30  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

40 El derivado de nucleósidos antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 200 a 2500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 700 a 1500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente, para 5-FU en una posología de 200 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para gemcitabina en una posología de aproximadamente 800 a 1200  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para capecitabina en una posología de aproximadamente 1000 a 2500  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

45 Los agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas o nitrosurea se administran ventajosamente en una posología de 100 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 120 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente, para ciclofosfamida en una posología de aproximadamente 100 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para clorambucilo en una posología de aproximadamente 0,1 a 0,2  $\text{mg}/\text{kg}$ , para carmustina en una posología de aproximadamente 150 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para lomustina en una posología de aproximadamente 100 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

50 El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 10 a 75 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 15 a 60  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente, para doxorubicina en una posología de aproximadamente 40 a 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para daunorrubicina en una posología de aproximadamente 25 a 45  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para idarrubicina en una posología de aproximadamente 10 a 15  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

55 El agente antiestrógenos se administra ventajosamente en una posología de aproximadamente 1 a 100 mg al día en función del agente particular y la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de 5 a 50 mg, preferentemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por

60



vía oral en una posología de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una posología de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de la superficie corporal, o como se sabe en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra ventajosamente en una posología de 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de la superficie corporal, particularmente 2 a 4  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos diferentes (preferentemente uno o dos, más preferentemente uno), los compuestos se pueden administrar simultánea o secuencialmente. En este último caso, los dos o más compuestos se administrarán en un periodo y en una cantidad y forma que es suficiente para garantizar que se consigue un efecto ventajoso o sinérgico. Cuando se administran secuencialmente, se pueden administrar a intervalos poco espaciados (por ejemplo, a lo largo de un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso con periodos de separación más largos cuando proceda), siendo la pauta posológica exacta acorde a las propiedades del uno o más agentes terapéuticos. Estas posologías se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, que se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

Se entenderá que el procedimiento preferido, el orden de administración y las cantidades y pautas posológicas respectivas para cada componente de la combinación dependerán del otro medicamento y el compuesto de la presente invención particulares que se están administrando, su vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el huésped particular que se está tratando. El procedimiento y orden de administración óptimos y las cantidades y pautas posológicas pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos convencionales y habida cuenta de la información expuesta en esta invención.

La relación en peso del compuesto según la presente invención y el uno o más agentes anticancerosos diferentes, cuando se administran como una combinación, puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha relación y la posología y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto según la invención y el otro u otros agentes anticancerosos particulares usados, 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 tiempo de administración y el estado físico general del paciente en particular, el modo de administración, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como saben bien los expertos en la técnica. Asimismo, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar en función de la respuesta del sujeto tratado y/o en función de la evaluación del facultativo que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica, cirugía y dietas controladas.

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de las células tumorales a la radioterapia y quimioterapia. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizadores" y/o "quimiosensibilizadores", o se pueden administrar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador". En una realización, el compuesto de la invención es para su uso como quimiosensibilizador.

El término "radiosensibilizador" se define como una molécula administrada a los pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante.

El término "quimiosensibilizador" se define como una molécula administrada a los pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades tratables con quimioterapéuticos.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con la radiación rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por los rayos X incluyen, pero sin limitación, los siguientes: 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 análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea la luz visible como radioactivador del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: derivados de la hematóporfirina, Photofrin, derivados de la benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, que incluyen, pero sin limitación: compuestos que favorecen la incorporación de los radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de los productos terapéuticos, los nutrientes y/o el oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, que incluyen, pero sin limitación: compuestos que favorecen la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de los productos terapéuticos, los nutrientes y/o el oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor, u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamilo, resultan útiles en combinación con agentes antineoplásicos para generar quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y potenciar la eficacia de tales compuestos en trastornos malignos sensibles a los fármacos.

Para su uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos diferentes se pueden formular, por ejemplo, juntos en una forma farmacéutica que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos, es decir, en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes. En una realización alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular independientemente y presentar juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

En una realización se proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I) con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) agentes terapéuticos diferentes (por ejemplo, agentes anticancerosos como se han descrito anteriormente).

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) agentes terapéuticos diferentes (por ejemplo, agentes anticancerosos) para su uso en terapia, tal como en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos.

En otra realización, la invención se refiere al uso de una combinación según la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

En una realización adicional, la invención se refiere a un producto que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para uso simultáneo, individual o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

## **EJEMPLOS**

A continuación, se ilustrará la invención, pero sin limitación, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. Los compuestos se nombran usando un paquete de nomenclatura automatizado tal como AutoNom (MDL) o como los nombra el proveedor de productos químicos.

Los siguientes procedimientos de síntesis se proporcionan para ilustrar los procedimientos usados; para una preparación o una etapa determinadas, el precursor usado no se obtiene necesariamente del lote individual sintetizado según la etapa en la descripción dada. En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

AcOH	ácido acético
Boc	<i>terc</i> -butiloxycarbonilo
Boc-Abu-OH	ácido (S)-2-(Boc-amino)butírico
BuLi	butil-litio

CDI	1,1-carbonildiimidazol
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N</i> -(1-metiletil)-2-propilamina
DMC	carbonato de dimetilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HOAc	ácido acético
HOAt	1-hidroxiazabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	alcohol isopropílico
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minutos
MS	espectrometría de masas
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiborohidruro sódico
NaOtBu	<i>tert</i> -butóxido potásico
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (2)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
petróleo	fracción de éter de petróleo con intervalo de puntos de ebullición 40-60 °C
PyBrop	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
TA	temperatura ambiente
SiO <sub>2</sub>	silice
TBABr	bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	tetrafluoroborato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)uronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetrametiletilendiamina

**Datos de RMN:** A menos que se indique de otro modo, los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron a 25 °C en un espectrómetro Avance I de Bruker que trabaja a 400 MHz. Los datos se procesaron y se analizaron usando el software Topspin 2.1. Para los datos de RMN en los que el número de protones asignado es inferior al número teórico de protones en la molécula, se supone que la una o más señales aparentemente ausentes están ocultas por los picos del disolvente y/o el agua. Además, cuando los espectros se obtuvieron en disolventes de RMN próticos, se produce intercambio de protones de NH y/u OH con el disolvente y, por lo tanto, generalmente no se observan tales señales.

**Datos de IR:** Los espectros de IR se registraron usando un espectrómetro IR Alfa P de Bruker.

10

### Sistemas de LC-MS analítica y preparativa

#### Sistema de LC-MS analítica y descripción del procedimiento

15 En los siguientes ejemplos, los compuestos se caracterizaron mediante espectroscopía de masas usando los sistemas y condiciones de trabajo expuestos a continuación. Cuando hay presentes átomos con isótopos diferentes y solo se

presenta una masa, la masa presentada para el compuesto es la masa monoisotópica (es decir, <sup>35</sup>Cl; <sup>79</sup>Br, etc.).

Sistema de LC-MS de la plataforma Waters:

	Sistema de HPLC:	Waters 2795
	Detector de espectrometría de masas:	Micromass Platform LC
5	Detector PDA:	Waters 2996 PDA

• Condiciones de MS de la plataforma:

Voltaje capilar:	3,6 kV (3,40 kV en ES negativa)
Voltaje del cono:	30 V
Temperatura de la fuente:	120 °C
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electronebulización positiva <u>o</u> Electronebulización negativa <u>o</u> Electronebulización positiva y negativa

10 Sistema de LC-MS de Waters Fractionlynx:

	Sistema de HPLC:	automuestreador 2767 - bomba de gradiente binario 2525
	Detector de espectrometría de masas:	Waters ZQ
	Detector PDA:	Waters 2996 PDA

• Condiciones de MS de Fractionlynx:

Voltaje capilar:	3,5 kV (3,25 kV en ES negativa)
Voltaje del cono:	40 V (25 V en ES negativa)
Temperatura de la fuente:	120 °C
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electronebulización positiva <u>o</u> Electronebulización negativa <u>o</u> Electronebulización positiva y negativa

15

Sistema de LC-MS de Agilent 1200SL-6140 - RAPID:

	Sistema de HPLC:	Agilent 1200 series SL
	Detector de espectrometría de masas:	Agilent 6140 de cuadrupolo simple
	Segundo detector:	Agilent 1200 MWD SL

• Condiciones de MS de Agilent:

20

Voltaje capilar:	4000 V en ES pos (3500 V en ES Neg)
Fragmentador/Ganancia:	100
Ganancia:	1
Flujo de gas de secado:	7,0 l/min
Temperatura del gas:	345 °C
Presión del nebulizador:	35 psig
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Conmutación de electronebulización positiva-negativa

**Sistema de LC-MS preparativa y descripción del procedimiento**

La LC-MS preparativa es un procedimiento convencional y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos en esta invención. Los procedimientos de la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) se pueden modificar para proporcionar una separación mejor de los materiales en bruto y la detección mejorada de las muestras mediante MS. La optimización del procedimiento de LC de gradiente preparativa implicará diversas columnas, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Se conocen bien en la técnica procedimientos para optimizar los procedimientos de LC-MS preparativa y a continuación usarlos para purificar

compuestos. Dichos procedimientos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

5

A continuación se describen varios sistemas para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa, aunque un experto en la técnica entenderá que se podrían usar sistemas y procedimientos alternativos a los descritos. A partir de la información proporcionada en esta invención, o empleando sistemas de cromatografía alternativos, un experto en la técnica podría purificar los compuestos descritos en esta invención mediante LC-MS preparativa.

10

#### Sistema de Waters Fractionlynx:

- Hardware:

15 Automuestreador de bucle dual/Colector de fracciones 2767

Bomba preparativa 2525

CFO (organizador fluido de columna) para la selección de la columna

RMA (administrador de reactivos de Waters) como bomba de reposición

Espectrómetro de masas Waters ZQ

20 Detector de matriz de fotodiodos Waters 2996

Espectrómetro de masas Waters ZQ

- Condiciones de funcionamiento de la MS de Waters:

Voltaje capilar:	3,5 kV (3,2 kV en ES negativa)
Voltaje del cono:	25 V
Temperatura de la fuente:	120 °C
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electronebulización positiva o Electronebulización negativa

25

#### Sistema de LC-MS preparativa de Agilent 1100:

- Hardware:

30 Automuestreador: serie 1100 "prepALS"

Bomba: serie 1100 "PrepPump" para gradiente de flujo preparativo y serie 1100 "QuatPump" para bombear modificador en flujo prep.

Detector UV: Detector MS de longitud de onda múltiple "MWD" serie 1100

Detector MS: serie 1100 "LC-MSD VL"

35 Colector de fracciones: 2 x "Prep-FC"

Bomba de reposición: "Waters RMA"

Divisor activo Agilent

- Condiciones de funcionamiento de la MS de Agilent:

40

Voltaje capilar:	4000 V (3500 V en ES negativa)
Fragmentador/Ganancia:	150/1
Flujo de gas de secado:	12,0 l/min
Temperatura del gas:	350 °C
Presión del nebulizador:	50 psig
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electronebulización positiva o Electronebulización negativa

- Columnas:

45 Se puede usar una gama de columnas comercializadas, tanto aquirales como quirales, de tal manera que, junto con los cambios en la fase móvil, el modificador orgánico y el pH, permitan la máxima cobertura en términos de un intervalo de selectividad amplio. Todas las columnas se usaron según las condiciones de trabajo recomendadas por los

fabricantes. Típicamente se usaron columnas de tamaño de partícula 5 micrómetros, si estaban disponibles. Por ejemplo, se dispuso de columnas de Waters (incluyendo, pero sin limitación, XBridge™ Prep OBD™ C18 y Phenyl, Atlantis® Prep T3 OBD™ y Sunfire™ Prep OBD C18 5 µm 19 x 100 mm), Phenomenex (incluyendo, pero sin limitación, Sinergia MAX-RP y LUX™ Cellulose-2), Astec (columnas Chirobiotic™ incluyendo, pero sin limitación, V, V2 y T2) y Diacel® (incluyendo, pero sin limitación, Chiralpak® AD-H) para el cribado.

- Eluyentes:

El eluyente de fase móvil se eligió junto con las limitaciones de la fase estacionaria recomendadas por los fabricantes de las columnas con el fin de optimizar el rendimiento de separación de las columnas.

- Procedimientos:

#### Cromatografía preparativa aquiral

Los ejemplos de compuestos descritos se han sometido a purificación mediante HPLC, cuando así se indicaba, usando procedimientos desarrollados siguiendo las recomendaciones como se describe en Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

#### 20 Cromatografía preparativa quiral

Las separaciones preparativas usando fases estacionarias quirales (CSP) son la técnica de aplicación natural a la resolución de mezclas enantioméricas. Igualmente, puede aplicarse a la separación de los diastereómeros y moléculas aquirales. En la técnica se conocen ampliamente los procedimientos para optimizar las separaciones quirales preparativas en CSP y a continuación usarlas para purificar compuestos. Dichos procedimientos se describen en Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

#### **Preparación 1: Éster metílico del ácido (R)-2-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-propionil-amino)-propiónico**

Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (375 ml) a una mezcla enfriada de clorhidrato de éster metílico del ácido (R)-2-amino-propiónico (100 g, 0,716 mol), EDC (165 g, 0,86 mol), carbobenciloxi-L-serina (171,4 g, 0,716 mol) y DCM (3,6 l). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Después de eliminar el disolvente al vacío a 40 °C, el residuo se diluyó con carbonato de sodio saturado (1 l), agua (1 l) y se extrajo con EtOAc (2 l, 2 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 2 M (1 l), una solución de salmuera saturada (1 l), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío a 40 °C, para dar el compuesto del título (172 g) en forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (Me-d3-OD): 7,44-7,28 (6H, m), 5,13 (2H, s), 4,46 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,25 (1H, t), 3,82-3,68 (5H, m), 1,39 (3H, d).

#### **40 Preparación 2: (3S,6R)-3-Hidroximetil-6-metil-piperazin-2,5-diona**

A éster metílico del ácido (R)-2-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-propionilamino)-propiónico (172 g, 0,53 mol) se le añadieron Pd al 10 %/C (8,6 g), MeOH (530 ml) y ciclohexeno (344 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. Se añadió MeOH (500 ml) y el reflujo continuó durante 1 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un lecho de celite, lavando la torta con MeOH caliente (2 x 500 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El sólido resultante se suspendió en 2-butanona (400 ml) y se añadió gradualmente petróleo (400 ml) durante 10 min. Después de la agitación durante 30 min, los sólidos se filtraron, la torta se lavó con 2:1 de petróleo/2-butanona (300 ml). La torta de filtro se secó al vacío a 40 °C, para dar el compuesto del título (68,3 g) en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6): 8,08 (1H, s), 7,90 (1H, s), 5,11 (1H, t), 3,92 (1H, c), 3,80-3,71 (1H, m), 3,71-3,60 (1H, m), 3,58-3,47 (1H, m), 1,24 (3H, d).

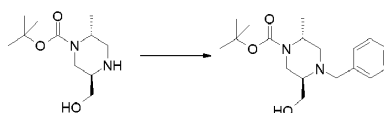
#### **Preparación 3: Clorhidrato de ((2R,5R)-5-metil-piperazin-2-il)-metanol**

A (3S,6R)-3-hidroximetil-6-metil-piperazin-2,5-diona (34 g, 0,215 mol) se le añadió una solución de borano en THF (1 M, 1,6 l, 1,6 mol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La solución se enfrió en hielo, a continuación se añadió gradualmente MeOH (425 ml) seguido de ácido clorhídrico 5 M (113 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, la torta se lavó con THF (200 ml) y se secó al vacío a 40 °C, para dar el compuesto del título (39,3 g) en forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6): 9,79 (3H, s), 5,59 (1H, s), 3,76-3,40 (5H, m), 3,19-2,94 (2H, m), 1,28 (3H, d).

60

**Preparación 4: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-5-hidroxi-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

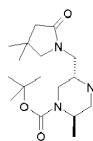
A clorhidrato de ((2R,5R)-5-metil-piperazin-2-il)-metanol (20 g, 119 mmol) en MeOH (96 ml) a 0 °C (baño de hielo) se le añadió trietilamina (48,7 ml, 357 mmol). Se añadió dicarbonato de *tert*-butilo (61 g, 280 mmol) en MeOH (145 ml) durante 30 min. La temperatura de reacción se mantuvo a <10 °C durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se calentó a 50 °C durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en etanol (397 ml). Se añadió una solución de NaOH (23,8 g, 595 mmol) en agua (397 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con HCl 1 M (~300 ml) a pH 9 (usando un medidor de pH), a continuación se extrajo con cloroformo (3 x 700 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH y se concentró, a continuación se secó al vacío a 40 °C, para dar el compuesto del título (21 g, 75 %) en forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (Me-d<sub>3</sub>-OD): 4,20-4,07 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 3,71-3,58 (2H, m), 3,54 (1H, dd), 3,24 (1H, dd), 3,18-3,01 (1H, m), 3,01-2,89 (1H, m), 2,55 (1H, dd), 1,48 (9H, s), 1,25 (3H, s).

**15 Preparación 5: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-4-bencil-5-hidroxi-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-5-hidroxi-2-metil-piperazin-1-carboxílico (3,48 g, 15,1 mmol), benzaldehído (1,76 g, 16,6 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (3,84 g, 18,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó a 20 °C durante 18 h, a continuación se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (150 ml) y DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y a continuación se evaporaron al vacío para dar un aceite. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0 - 30 % en petróleo) dio el compuesto del título (4,588 g, 74 %) en forma de un sólido incoloro. MS: [M+H]<sup>+</sup> = 321.

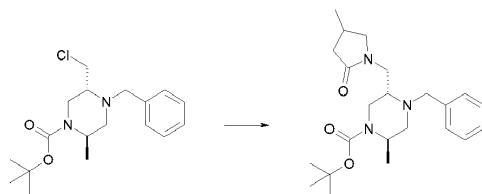
**25 Preparación 6: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-4-bencil-5-clorometil-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (570 µl, 7,35 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-4-bencil-5-hidroxi-2-metil-piperazin-1-carboxílico (1,9 g, 6,12 mmol) que contenía TEA (2,6 ml, 18,4 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se repartió entre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y DCM. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (EtOAc al 30 % en petróleo) dio el compuesto del título (1,6 g) en forma de un sólido de color blanco. MS: [M+H]<sup>+</sup> = 339.

**35 Preparación 7: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico**

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-4-bencil-5-clorometil-2-metil-piperazin-1-carboxílico (0,85 g, 2,5 mmol), 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (0,37 g, 3,3 mmol), carbonato de potasio (1,04 g, 7,5 mmol), yoduro de potasio (1,25 g, 7,5 mmol) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 60 °C durante 4 días, a continuación se enfrió y se repartió entre agua (50 ml) y DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. La cromatografía (EtOAc al 0 - 50 % en gradiente de petróleo) dio un aceite (0,236 g). Este material se hidrogenó sobre paladio al 10 % sobre carbono a 20 °C y 1 bar durante 18 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido y a continuación se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos DCM combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (0,188 g) en forma de un sólido. [M+H]<sup>+</sup> = 326.

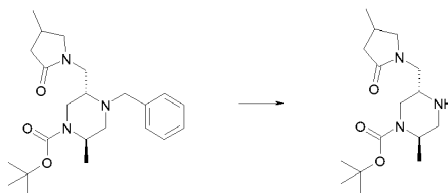
**50 Preparación 8: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-4-bencil-2-metil-5-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico**



Se disolvió 4-metil-pirrolidin-2-ona (0,2 g, 2,2 mmol) en DMF (8 ml) y a este se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (77 mg, 2,2 mmol) que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A este se le añadió éster *tert*-butilico del ácido (2R,5R)-4-bencil-5-clorometil-2-metil-piperazin-1-carboxílico (0,5 g, 1,5 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y bicarbonato de sodio saturado (ac.) (20 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de elución, 0 - 100 %, EtOAc en petróleo) dio el compuesto del título (0,52 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro transparente. MS: [M+H]<sup>+</sup> = 402.

15

**Preparación 9: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico**



15

Se disolvieron éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-4-bencil-2-metil-5-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (0,52 g, 1,3 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (0,2 g, 0,14 mmol) en etanol (7 ml) y ácido acético glacial (3 ml) y se agitaron en una atmósfera de hidrógeno a 1 bar durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Se añadieron bicarbonato de sodio saturado (ac.) (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa de EtOAc se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (10 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (146 mg, 36 %) en forma de un aceite incoloro transparente. 1H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 5,76 (1H, s), 3,97 (1H, s), 3,63-3,39 (3H, m), 3,14-2,89 (5H, m), 2,41-2,26 (3H, m), 1,94-1,80 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,13 (3H, d), 1,04 (3H, dd).

20

25 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon a partir de éster *tert*-butilico del ácido (2R,5R)-4-bencil-5-clorometil-2-metilpiperazin-1-carboxílico y la amida cíclica apropiada siguiendo procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones 8 y 9:

30 9A: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 1H RMN (400 MH, Me-d<sub>3</sub>-OD): 4,18-4,08 (1H, m), 3,91 (1H, dd), 3,86-3,54 (7H, m), 3,30-3,19 (3H, m), 3,19-3,11 (1H, m), 2,90-2,80 (1H, m), 2,76-2,68 (1H, m), 2,50 (1H, dd), 1,49 (9H, s), 1,24 (3H, d).

9B: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-(3-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 1H RMN (400 MH, Me-d<sub>3</sub>-OD): 4,19-4,13 (1H, m), 3,95-3,79 (3H, m), 3,79-3,57 (4H, m), 3,31-3,20 (4H, m), 2,54 (1H, dd), 1,96 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,25 (3H, d).

35 9C: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-5-(3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 326.

9D: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-5-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; 1H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 5,77 (1H, s), 3,99 (1H, s), 3,49 (1H, d), 3,33 (3H, s), 3,23-2,77 (4H, m), 2,44-2,29 (1H, m), 1,58-1,20 (15H, m), 1,13 (3H, d).

40 9E: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-5-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; 1H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 4,17 (1H, s), 4,08-3,59 (4H, m), 3,22 (4H, s), 2,49 (1H, d), 1,98 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,69 (1H, s), 1,48 (9H, s), 1,23 (3H, s).

45 9F: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-((1S,4R)-3-oxo-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; 1H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 7,28 (3H, s), 4,24-4,06 (1H, m), 3,86 (1H, s), 3,71 (1H, d), 3,67-3,64 (1H, m), 3,44-3,30 (1H, m), 3,24-3,18 (2H, m), 2,82 (1H, s), 2,57 (1H, dd), 2,18 (1H, s), 1,72-1,56 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,40 (1H, d), 1,24 (3H, d).

9G: Éster *tert*-butilico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 346.



- 9H: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3,3-difluoro-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d6): 4,04-3,93 (1H, m), 3,64-3,55 (1H, m), 3,55-3,38 (3H, m), 3,18-3,03 (2H, m), 2,99 (1H, dd), 2,68 (1H, d), 2,42-2,29 (3H, m), 1,40 (9H, s), 1,12 (3H, d).
- 5 9I: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-(7-oxo-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 340.
- 9J: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-((R)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 4,33-4,01 (3H, m), 4,01-3,80 (2H, m), 3,71 (1H, d), 3,46-3,33 (1H, m), 3,33-3,14 (4H, m), 3,14-2,97 (1H, m), 2,60-2,48 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,39-1,02 (7H, m); y éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-((S)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 4,35-4,23 (1H, m), 4,23-3,65 (5H, m), 3,57-3,13 (5H, m), 3,13-2,93 (1H, m), 2,51 (1H, dd), 1,56-1,39 (9H, m), 1,39-0,99 (6H, m); (preparado como una mezcla diastereomérica y separado por cromatografía ultrarrápida).
- 10 9K: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-2-Metil-5-(5-oxo-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 347.
- 9L: (2R,5S)-2-Metil-5-((3-oxo-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 347.
- 15 9M: (2R,5S)-2-Metil-5-[(2-oxopiperidin-1-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 312.
- 9N: (2R,5S)-5-[(2,5-Dioxopiperazin-1-il)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d6): 8,14-8,05 (1H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,93-3,87 (1H, m), 3,79 (2H, d), 3,51-3,44 (1H, m), 3,08 (2H, d), 3,03-2,93 (1H, m), 2,90 (1H, d), 2,77 (1H, dd), 2,68 (1H, s), 2,34 (1H, s), 1,40 (9H, s), 1,13 (3H, s).
- 20 9O: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((2S,3R)-2,3-dimetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d6): 4,15-4,04 (1H, m), 4,04-3,88 (4H, m), 3,53 (1H, d), 3,27-3,20 (1H, m), 3,16 (1H, s), 3,11-2,99 (2H, m), 2,78 (1H, dd), 2,36-2,25 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,12 (3H, d), 1,08 (6H, d).
- Los compuestos enumerados a continuación se prepararon a partir de éster *terc*-butílico del ácido (2R,5R)-4-bencil-5-clorometil-2-metilpiperazin-1-carboxílico y la amida cíclica apropiada siguiendo procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones 8 y 9. Cuando fue apropiado, las mezclas de diastereómeros se separaron opcionalmente mediante HPLC quiral como se indica a continuación:
- 25 9P: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-((R)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (separado en la fase N-bencilo, isómero de elución más rápido); [M + H]<sup>+</sup> = 312.
- 9Q: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-((S)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (separado en la fase N-bencilo, isómero de elución más lento); <sup>1</sup>H RMN (400 MH, Me-d3-OD): 4,23-4,15 (1H, m), 3,69 (2H, t), 3,62-3,49 (1H, m), 3,30-3,18 (4H, m), 3,18-3,03 (1H, m), 2,63-2,46 (3H, m), 2,18-2,05 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,25 (3H, s), 1,16 (3H, d).
- 35 9R: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((S)-4,5-dimetil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 4,14 (1H, t), 3,95-3,84 (1H, m), 3,66 (1H, d), 3,42 (1H, d), 3,37-3,00 (6H, m), 2,97 (1H, t), 2,57-2,36 (2H, m), 2,23 (3H, s), 1,72 (1H, a), 1,47 (9H, s), 1,23 (3H, d), 1,12 (3H, d).
- 9T: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((RS)-2-etil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 342.
- 40 9U: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((RS)-4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 416.
- 9V: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico (separado en la fase N-bencilo, elución más rápida); <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d6): 4,02-3,92 (1H, m), 3,84-3,72 (1H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,49-3,40 (2H, m), 3,06 (1H, dd), 3,03-2,97 (2H, m), 2,97-2,88 (2H, m), 2,32 (1H, dd), 2,22-2,12 (1H, m), 1,91 (1H, dd), 1,42-1,30 (11H, m), 1,12 (3H, d), 0,86 (3H, t).
- 45 9W: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico (separado en la fase N-bencilo, elución más lenta); <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d6): 4,02-3,92 (1H, m), 3,84-3,72 (1H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,49-3,40 (2H, m), 3,06 (1H, dd), 3,03-2,97 (2H, m), 2,97-2,88 (2H, m), 2,32 (1H, dd), 2,22-2,12 (1H, m), 1,91 (1H, dd), 1,42-1,30 (11H, m), 1,12 (3H, d), 0,86 (3H, t).
- 50 9X: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R)-4,5-dimetil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 4,22-3,93 (2H, m), 3,70 (1H, d), 3,43 (1H, d), 3,38-3,09 (5H, m), 3,09-2,88 (2H, m), 2,62-2,52 (1H, m), 2,46 (1H, dd), 2,27 (3H, s), 1,78 (1H, s), 1,52-1,44 (9H, m), 1,23 (3H, d), 1,12 (3H, d).
- 9Y: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico.
- 55 9Z: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 364.
- 9AA: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-2-metil-5-(7-oxo-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 347.
- 9BB: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico.
- 60 9CC: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((2S,3R)-2,3-dimetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-

carboxílico;  $[M + H]^+ = 342$ .

9DD: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((S)-2-metoximetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;  $^1H$  RMN (400 MH, DMSO- $d_6$ ): 4,33 (1H, d), 4,07 (1H, d), 3,99-3,92 (2H, m), 3,88 (1H, dd), 3,83-3,71 (1H, m), 3,55-3,42 (2H, m), 3,42-3,33 (1H, m), 3,30-3,27 (3H, m), 3,27-3,20 (1H, m), 3,08 (2H, d), 3,01 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 2,38-2,28 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,12 (3H, d).

5

9EE: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(5-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;  $[M + H]^+ = 364$ .

9FF: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;  $[M + H]^+ = 364$ .

10

9GG: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;  $[M + H]^+ = 364$ .

#### Preparación 10: 2-Cloro-5-yodo-piridin-4-ilamina

- 15 Se añadió *N*-yodosuccinimida (24,75 g, 110,0 mmol) a una solución de 2-cloro-piridin-4-ilamina (12,85 g, 100,0 mmol) en acetonitrilo (400 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante una noche. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (250 ml), tiosulfato de sodio saturado (100 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 × 250 ml), se separó y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se sometió a cromatografía en columna sobre sílice. El gradiente de elución con EtOAc al 30-50 % en petróleo proporcionó un sólido de color naranja pálido que se aclaró con EtOAc al 25 % en petróleo (80 ml). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título (7,32 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Las aguas madres se concentraron a sequedad al vacío y los residuos se sometieron a cromatografía en columna sobre sílice. La elución con EtOAc al 30-50 % en petróleo proporcionó material puro adicional (1,90 g). Rendimiento combinado: 25 (9,22 g, 36 %)  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ) 8,20 (1H, s), 6,64 (1H, s), 6,50 (2H, s a). MS:  $[M+H]^+ 255$ .

#### Preparación 11: (2-Cloro-5-yodo-piridin-4-il)-(2-metil-alil)-amina

- Se añadió *tert*-butóxido de potasio (4,56 g, 40,73 mmol) a una solución agitada de 2-cloro-5-yodo-piridin-4-ilamina (8,62 g, 33,94 mmol) en THF anhidro (140 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 h. Se añadió 3-bromo-2-metil-prop-1-eno (5,51 g, 40,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y los residuos se repartieron entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, el disolvente se eliminó al vacío y los residuos se sometieron a cromatografía en columna sobre sílice. El gradiente de elución con EtOAc al 5-20 % en petróleo proporcionó el compuesto del título (7,93 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ) 8,24 (1H, s), 6,50 (1H, t a), 6,39 (1H, s), 4,84 (1H, d), 4,73 (1H, d), 3,83 (2H, d), 1,70 (3H, s). MS:  $[M+H]^+ 309$ .

30

35

#### Preparación 12: 6-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

- 40 Se añadieron acetato de paladio (II) (300 mg, 1,34 mmol), formiato de sodio (2,40 g, 30,53 mmol), cloruro de tetra-*n*-butilamonio (8,48 g, 30,53 mmol) y trietilamina (10,6 ml, 76,32 mmol) a una solución de (2-cloro-5-yodo-piridin-4-il)-(2-metil-alil)-amina (7,85 g, 25,44 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó y se mantuvo a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se filtró mientras estaba caliente y los sólidos se aclararon con tolueno (50 ml), agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). El disolvente orgánico se eliminó al vacío, los residuos acuosos se diluyeron con agua (100 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 × 200 ml). La capa orgánica se separó, el disolvente se eliminó al vacío y los residuos se sometieron a cromatografía en columna sobre sílice. La elución con EtOAc al 30-100 % en petróleo proporcionó el compuesto del título (4,12 g, 89 %) en forma de un sólido incoloro.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ) 7,72 (1H, s), 6,75 (1H, s a), 6,33 (1H, s), 3,32 (2H, d), 1,25 (6H, s). MS:  $[M+H]^+ 183$ .

45

#### 50 Preparación 13: Éster *tert*-butílico del ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico

- A una solución de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1,3 g, 7,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron dicarbonato de *tert*-butilo (4,1 g, 18,6 mmol) y dimetil-piridin-4-il-amina (2,22 g, 18,6 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. Se añadió agua (60 ml) y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, elución con petróleo - EtOAc al 0-40 %) dio el compuesto del título (1,04 g).  $^1H$  RMN (Me- $d_3$ -OD): 8,04 (1H, s), 7,60 (1H, s), 3,81 (2H, s), 1,59 (9H, s), 1,40 (6H, s). MS:  $[M+H]^+ = 283$ .

55

- Procedimiento alternativo: Se añadió *tert*-butóxido de potasio (600 mg, 5,36 mmol) a una solución agitada de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (800 mg, 4,38 mmol) en THF anhidro (15 ml) y la mezcla se agitó a

60

temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,07 g, 4,89 mmol) en THF anhidro (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente orgánico se eliminó al vacío, los residuos acuosos se diluyeron con agua (100 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 5 96 %), datos de RMN coherentes con los obtenidos previamente.

#### Preparación 14: 5-Bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina



10

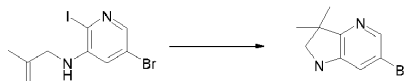
Se disolvió 3-amino-5-bromopiridina (13,8 g, 79,8 mmol) en ácido acético (440 ml) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se cargó *N*-yodosuccinimida (16,15 g, 71,8 mmol) en la reacción que se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (sílice; 1,4 kg empaquetada en DCM al 70 %:heptano al 30 %, elución con DCM al 70-100 % en heptano) dio el compuesto del título (11,5 g). <sup>1</sup>H RMN (270 MH, CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (1H, m), 7,04 (1H, m), 4,33 (2H, s a).

#### 20 Preparación 15: (5-Bromo-2-yodo-piridin-3-il)-(2-metil-alil)-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos en la Preparación 11, excepto usando 5-bromo-2-yodopiridinil-3-amina, *tert*-butóxido de potasio (1,1 equiv.) y 3-bromo-2-metilprop-1-eno (1,1 equiv.), <sup>1</sup>H RMN (270 MH, CDCl<sub>3</sub>): 7,76 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,92 (2H, m), 4,61 (1H, s), 3,70 (2H, d), 1,69 (3H, s).

#### Preparación 16: 6-Bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



30

Una mezcla de (5-bromo-2-yodo-piridin-3-il)-(2-metil-alil)-amina (10,2 g, 28,9 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (9,64 g, 34,7 mmol), formiato de sodio (2,36 g, 34,7 mmol), acetato de paladio (0,97 g, 4,3 mmol), trietilamina (8,76 g, 86,7 mmol), agua (12,1 ml) y dimetilsulfóxido (255 ml) se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió mediante la adición de hielo (100 g) y a continuación se diluyó con agua (200 ml) con agitación. La mezcla se repartió entre agua (1 l) y una mezcla de tolueno (600 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 250 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, gradiente de elución con éter dietílico al 0 - 100 % en éter de petróleo 40 - 60) dio el compuesto del título (2,84 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> = 227, 229.

40

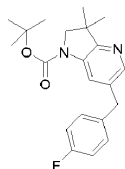
#### Preparación 17: Éster *tert*-butílico del ácido 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxílico



45 Se disolvió 6-bromo-2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,45 g, 10,8 mmol) en THF (44 ml) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,2 g, 10,8 mmol) a la reacción que se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se cargó dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,73 ml, 11,9 mmol) en la reacción que se agitó durante 1 h. Se añadió una carga adicional de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,25 ml, 1,0 mmol) a la reacción. Después de 45 minutos más, la reacción se concentró. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). Las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se

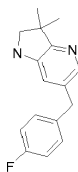
secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (sílice; 250 g empaquetada en heptano, elución con EtOAc al 5 %:heptano) dio el compuesto del título (2,3 g), MS:  $[M+H]^+ = 327$ .

**Preparación 18: Éster *terc*-butílico del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxílico**



A una mezcla desgasificada con nitrógeno de éster *terc*-butílico del ácido 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxílico (3,27 g, 10,0 mmol), bromuro de litio (2,58 g, 30,0 mmol), dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (0,136 g, 0,2 mmol), 1-metil-2-pirrolidinona (30 ml) y THF (30 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-fluoro-bencilcinc en THF (0,5 M, 40 ml, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y ácido cítrico acuoso al 5 % (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x70 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (3x100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para dar un aceite. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluida con petróleo - EtOAc al 0-30 %) dio el compuesto del título (3,5 g, 99 %) en forma de un aceite. MS:  $[M+H]^+ = 357$ .

**Preparación 19: 6-(4-Fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**



Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxílico (9,0 g, 25 mmol) en metanol (62,5 ml) se trató con ácido clorhídrico 5 M (62,5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h y a continuación se calentó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (3x). La fase acuosa se vertió lentamente en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y el sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (3,45 g). 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,81 (1H, s), 7,16 (2H, dd), 6,99 (2H, t), 6,58 (1H, d), 3,84 (2H, s), 3,38 (2H, s), 1,36 (6H, s). MS:  $[M+H]^+ = 257$ . Se obtuvo más cantidad del compuesto del título (1,5 g) mediante extracción con ácido acuoso de los extractos orgánicos combinados y posterior basificación de los extractos acuosos combinados.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon siguiendo procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones 18 y 19:

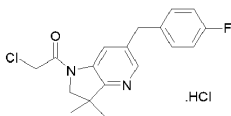
- 6-(4-Fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina; MS:  $[M+H]^+ = 257$ .
- 6-(2,4-Difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina; MS:  $[M+H]^+ = 275$ .
- 6-(2,4-Difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina; MS:  $[M+H]^+ = 275$ .
- 3-(4-Fluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridazina;  $[M+H]^+ = 258$ .
- 3-(2,4-Difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridazina;  $[M+H]^+ = 276$ .
- 3-(1,1-Difluoro-butil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridazina;  $[M+H]^+ = 242$ .

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes derivados de N-Boc siguiendo un procedimiento similar al de la Preparación 19:

- (R)-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-(4-fluoro-fenil)-metanol;  $[M+H]^+ = 273$ .
- (S)-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-(4-fluoro-fenil)-metanol;  $[M+H]^+ = 273$ .
- 1-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-butan-1-ona;  $[M+H]^+ = 219$ .

**Preparación 20: Clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etanona**

50



A una suspensión agitada de 6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 H-pirrolo[3,2-b]piridina (6,68 g, 26 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 20 °C se le añadió, constantemente durante 0,2 h, una solución de cloruro de cloroacetilo (3,83 g, 2,7 ml, 33,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml), manteniendo la mezcla de reacción a o por debajo de 20 °C usando un baño externo de hielo-metanol. Como resultado, se formó una solución transparente, a medida que la temperatura interna alcanzó 0 °C, comenzó a cristalizar un sólido de la mezcla de reacción. La agitación a 20 °C continuó durante 1 h, a continuación se añadieron lentamente tolueno (20 ml) y éter de petróleo 40 - 60 (20 ml) y la agitación continuó durante 0,2 h. El sólido incoloro resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (8,0 g, 83 %). 1H RMN (Me-d3-OD): 8,81 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,39-7,29 (2H, m), 7,16-7,04 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,19 (4H, s), 1,58 (6H, s). MS: [M+H]<sup>+</sup> = 333.

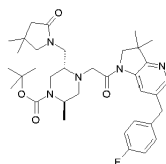
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 20:

- 15 20A: Clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-etanona; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 333.  
 20B: Clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-etanona; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 351.  
 20 20C: Clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etanona; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 351.  
 20D: 2-Cloro-1-[6-(1,1-difluoro-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-etanona; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 317.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 20. En algunos casos, el producto se aisló por evaporación de la mezcla de reacción y azeótropo de tolueno para eliminar el exceso de cloruro de cloroacetilo y el producto no se purificó ni se caracterizó adicionalmente:

- 20F: 2-Cloro-1-[3-(4-fluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-etanona, clorhidrato; [M+H]<sup>+</sup> = 334.  
 30 20G: 2-Cloro-1-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-etanona, clorhidrato; [M+H]<sup>+</sup> = 352.  
 20H: 2-Cloro-1-[3-(1,1-difluoro-butil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-etanona, clorhidrato; [M+H]<sup>+</sup> = 318.  
 20J: Clorhidrato de 2-cloro-1-[6-[(4-fluoro-fenil)-(R)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etanona; [M+H]<sup>+</sup> = 365.  
 35 20K: Clorhidrato de 2-cloro-1-[6-[(4-fluoro-fenil)-(S)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etanona; [M+H]<sup>+</sup> = 365.  
 20L: Clorhidrato de 1-[1-(2-cloro-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]-butan-1-ona; [M+H]<sup>+</sup> = 295.

40 **Preparación 21: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilpiperazin-1-carboxílico**



45 Una mezcla de clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etanona (0,082 g, 0,21 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico (0,069 g, 0,21 mmol), carbonato de potasio (0,116 g, 0,84 mmol), yoduro de potasio (0,070 g, 0,42 mmol) y acetonitrilo (2 ml) se agitó a 20 °C durante 18 h, a continuación se repartió entre agua (30 ml) y DCM (3 x 15 ml).  
 50 Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (0,128 g) en forma de un aceite. MS: [M+H]<sup>+</sup> = 622.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 21, con purificación adicional por cromatografía según fuera necesario:

- 5 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 624.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(3-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 624.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 522.
- 10 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 624.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 608.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 620.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((1S,4R)-3-oxo-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 620.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 642.
- 20 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3,3-difluoro-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 630.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(7-oxo-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 636.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((R)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 624.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((S)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 624.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(5-oxo-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 643.
- 30 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((R o S)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 624.  
 (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-2-metil-5-({3-oxo-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridin-2-il}metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 643.  
 (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-2-metil-5-({5-oxo-5H,6H,7H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il}metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 643.
- 35 (2R,5S)-4-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-2-metil-5-[(2-oxopiperidin-1-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 608.  
 (2R,5S)-5-[(2,5-dioxopiperazin-1-il)metil]-4-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 623.  
 (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-2-metil-5-[(2R o 2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 642.  
 (2R,5S)-4-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-[(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 638.  
 (2R,5S)-5-[(2S,3R)-2,3-dimetil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-4-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 638.
- 45 (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 608.  
 (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 626.
- 50 (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-[(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; [M+H]<sup>+</sup> = 604.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 21, con purificación adicional por cromatografía según fuera necesario. Cuando fue apropiado, las mezclas de diastereómeros se separaron opcionalmente mediante HPLC quiral como se indica a continuación:

- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 640.  
 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 640.
- 60

- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 638.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 620.
- 5 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluoro-butyl)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 606.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((S)-4,5-dimetil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 637.
- 10 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-((S)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 627.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(4-fluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((S)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 609.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 639.
- 15 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3,4-dimetil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-4-{2-[3-(4-fluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 655.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(1,1-difluoro-butyl)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 627.
- 20 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 642.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(4-fluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 643.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluoro-butyl)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(5-oxo-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 627.
- 25 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((R)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 642.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((R)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 626.
- 30 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((S)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 626.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((R)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 626.
- 35 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluoro-butyl)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((R)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 592.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-((S)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 626.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-((S)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 626.
- 40 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluoro-butyl)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-((S)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 592.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 660.
- 45 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 660.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluoro-butyl)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-(3-oxo-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 627.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 661.
- 50 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(2-etil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 656 [separado en diastereómeros por HPLC preparativa; elución Chiralpak ADH con 75/25 de heptano - etanol que contenía dietilamina al 0,1 %].
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-5-((S)-4,5-dimetil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 655.
- 55 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 622 (del precursor de elución más rápido).
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 640 (del precursor de elución más lento).
- 60

- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-(2-{6-[(R)-(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 658.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-((R)-4,5-dimetil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 655.
- 5 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 622 (del precursor de elución más lento).
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 640 (del precursor de elución más lento).
- 10 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(1,1-difluoro-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-((RS)-2-etil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 622.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(butiril-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (del producto de 9G y 20L); [M + H]<sup>+</sup> = 604.
- 15 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 672.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(6-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 679.
- 20 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 672.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(7-oxo-5,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 643.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-(2-{6-[(S)-(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 658.
- 25 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 638.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-5-((S)-4,5-dimetil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 655.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(1,1-difluoro-butil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-5-(6-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 645.
- 30 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-5-((2S,3R)-2,3-dimetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 656.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-((S)-2-metoximetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 673.
- 35 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-((S)-2-metoximetil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 654.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-(5-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 679.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 679.
- 40 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-5-(5-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 676.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(5-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 685.
- 45 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((S)-4,5-dimetil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 637.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-(5-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 677.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(5-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 686.
- 50 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-2-etil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-4-(2-[6-[(S)-(4-fluoro-fenil)-hidroximetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico (del precursor de elución más rápido 51A); [M + H]<sup>+</sup> = 654.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-2-etil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-4-(2-[6-[(S)-(4-fluoro-fenil)-hidroximetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico (del precursor de elución más lento 51B); [M + H]<sup>+</sup> = 654.
- 55 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 685.
- Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 679.
- 60



Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 686.

Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-(6-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 677.

5 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(6-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 676.

Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-5-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 677.

10 Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(2,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 676.

Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-{2-[3-(2,4-difluoro-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 686.

**Preparación 22: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5R)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-5-hidroximetil-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

Se añadió yoduro de potasio finamente molido (7,5 g, 45,26 mmol) a una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (2R,5R)-5-hidroximetil-2-metil-piperazin-1-carboxílico (5,7 g, 24,89 mmol), clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etanona (8,35 g, 22,63 mmol) carbonato de potasio (12,5 g, 90,51 mmol) y acetonitrilo (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante una noche. La mezcla se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml) y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (12,14 g). MS: [M+H]<sup>+</sup> = 527.

**Preparación 23: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5R)-5-clorometil-4-(2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

Se añadió cloruro de metilsulfonilo (0,76 ml, 10 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2R,5R)-4-(2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil)-5-hidroximetil-2-metil-piperazin-1-carboxílico (4,33 g, 8,23 mmol) y trietilamina (3,6 ml, 24,7 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se repartió entre cloruro de amonio acuoso (100 ml) y DCM (100 ml) y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluida con gradiente de petróleo - EtOAc al 0-70 %), dio el compuesto del título (3,44 g, 77 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> = 545.

**Preparación 24: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-((R)-5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico**

Se suspendieron (R)-5-metil-oxazolidin-2-ona (0,278 g, 2,75 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (2R,5R)-5-clorometil-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico (1,00 g, 1,83 mmol), yoduro de potasio (0,606 g, 5,41 mmol) y carbonato de potasio (1,01 g, 7,34 mmol) en acetonitrilo y se calentaron a 90 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución, 0-100 %, acetato de etilo en petróleo) para dar el compuesto del título (271 mg). MS: [M+H]<sup>+</sup> = 610.

**Preparación 25: 5,5-Dimetil-oxazolidin-2-ona**

Se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (1,82 g, 11,23 mmol) a una solución de 1-amino-2-metil-propan-2-ol (1 g, 11,23 mmol) en THF (20 ml) que se agitó a 20 °C durante una noche, a continuación, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de elución, 0 - 100 %, EtOAc en petróleo) dio el compuesto del título (1,14 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,39 (1H, s), 3,22 (2H, s), 1,35 (6H, s).

**Preparación 26: 3,3-Difluoro-pirrolidin-2-ona**

55 Preparada de manera similar a la descrita en Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 3527-3534.

**Preparación 27: (R)-5-Metil-oxazolidin-2-ona**

A una solución de (R)-3-hidroxi butirato de etilo (3,0 g, 22,73 mmol) en etanol (1,82 ml) se le añadió hidrazina hidrato (1,74 ml, 36,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado

que se formó se filtró lavando con etanol y se secó en una estufa de vacío a 40 °C, para dar hidrazida de ácido (R)-3-hidroxi-butírico (1,95 g) en forma de un sólido incoloro. 1H RMN (400 MH, Me-d3-OD): 4,35-4,08 (1H, m), 2,50-2,16 (2H, m), 1,22 (3H, d). A este material, enfriado a 0 °C (baño de hielo), se le añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (1,45, 29,4 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 5 % (36,7 ml). La reacción se agitó durante 2 h y se extrajo con DCM (3x), se  
5 secó sobre sulfato de sodio y se concentró, para dar el compuesto del título (321 mg) en forma de un aceite incoloro. 1H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 5,98 (1H, s), 4,86-4,69 (1H, m), 3,71 (1H, t), 3,21 (1H, t), 1,47 (3H, d).

**Preparación 28: Éster *terc*-butílico del ácido 6-butil-3,3-dimetil-5-oxi-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico**

10

Una mezcla desgasificada de éster *terc*-butílico del ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico (2,82 g, 10 mmol), bromuro de litio (2,58 g, 30 mmol), dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-iliden)(3-cloropiridil)paladio (II) (0,136 g, 0,2 mmol), bromuro de butilcinc (0,5 M en THF; 40 ml, 20 mmol), THF (30 ml) y NMP (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 20 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo  
15 con éter. La fase acuosa se trató con ácido cítrico acuoso al 10 % (30 ml) y a continuación se extrajo de nuevo con éter (100 ml). Las capas de éter combinadas se trataron con petróleo (50 ml) y a continuación se lavaron con agua (3 x 80 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido (2,90 g). Una mezcla de este material y ácido 3-cloroperbenzoico (3,0 g, 13,4 mmol) en DCM se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió más cantidad de ácido 3-cloroperbenzoico (1,0 g, 7,7 mmol) y la agitación continuó durante 1 h. A continuación, la  
20 mezcla se aplicó directamente a un cartucho de sílice relleno previamente. La cromatografía (gradiente de elución de SiO<sub>2</sub>, 0 - 20 %, EtOAc en petróleo) dio el compuesto del título (1,725 g). MS: [M+H]<sup>+</sup> = 321.

El siguiente compuesto se preparó siguiendo un procedimiento análogo a la Preparación 28: Éster *terc*-butílico del ácido 3-butil-7,7-dimetil-2-oxi-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 322.

25

**Preparación 29: Éster *terc*-butílico del ácido 6-(1-hidroxi-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico**

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 6-butil-3,3-dimetil-5-oxi-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico  
30 (1,72 g, 5,4 mmol) y anhídrido acético (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h y a continuación se vertió en hielo-agua (50 g). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se trató con NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar un aceite. Este material se trató con agua (2 ml), metanol (10 ml) e hidróxido de sodio (0,28 g) y la mezcla se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para dar  
35 un aceite. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, gradiente de éter al 0 - 50 % en petróleo) dio el compuesto del título (1,44 g). MS: [M+H]<sup>+</sup> = 321.

El siguiente compuesto se preparó siguiendo un procedimiento análogo a la Preparación 29: Éster *terc*-butílico del ácido 3-(1-hidroxi-butil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 322.

40

**Preparación 30: Éster *terc*-butílico del ácido 6-(1,1-difluoro-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico**

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 6-(1-hidroxi-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico  
45 (1,44 g, 4,5 mmol) y óxido de manganeso (IV) (3,92, 45 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a 20 °C durante 18 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó para dar un sólido (1,19 g). Una solución de este material en DCM (4 ml) se añadió a una solución agitada de DAST (3,61 g, 22,5 mmol) en DCM (8 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h y a continuación a 20 °C durante 40 h. La mezcla se vertió lentamente en hielo - agua (~80 g) y la mezcla de dos fases resultante se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla  
50 resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar un aceite. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, gradiente de éter al 0 - 40% en petróleo) dio el compuesto del título (1,113 g). MS: [M+H]<sup>+</sup> = 341.

El siguiente compuesto se preparó siguiendo un procedimiento análogo a la Preparación 30: Éster *terc*-butílico del  
55 ácido 3-(1,1-difluoro-butil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxílico; [M + H]<sup>+</sup> = 342.

**Preparación 31: 6-(1,1-Difluoro-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina**

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 6-(1,1-difluoro-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-1-  
60 carboxílico (1,113 g, 3,3 mmol) metanol (20 ml) y HCl acuoso 5 M (20 ml) se agitó a 20 °C durante 72 h y a

continuación se evaporó al vacío. El residuo de la evaporación se convirtió en la fase libre por reparto entre DCM e hidrogenocarbonato de sodio acuoso para dar el compuesto del título (0,799 g) en forma de un aceite. MS:  $[M+H]^+$  = 241.

#### 5 Preparación 32: (5R,6S)-5,6-Dimetil-morfolin-3-ona

A una solución de clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-butan-2-ol (2,8 g, 22,5 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DIPEA (8 ml, 45 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de agua/hielo. Se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo lentamente (2,2 ml, 27 mmol) a la mezcla de reacción, que se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se evaporó y se repartió entre  $NH_4Cl$  acuoso saturado (40 ml) y alcohol isopropílico al 20 % en cloroformo (3 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El material en bruto se disolvió en THF (20 ml) seguido de la adición lenta de NaH (dispersado al 60 % en aceite mineral) (1,2 g, 29,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ( $SiO_2$ , gradiente de elución, 0 - 20 %, ( $NH_3$  2 M en MeOH) en DCM), dio el compuesto del título (392 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. MS:  $[M+H]^+$  = 130.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,07 (1H, s), 3,95 (2H, s), 3,89-3,77 (1H, m), 3,30-3,23 (1H, m), 1,08-1,02 (6H, m).

#### Preparación 33: (3,6-Dicloro-piridazin-4-il)-(2-metil-alil)-amina

Se cargó en porciones *tert*-butóxido de potasio (157,5 g) en una solución agitada de 3,6-dicloro-piridazin-4-ilamina (210 g) en THF (3,36 l). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota 3-bromo-2-metilpropeno (141,8 ml) durante un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura <25 °C. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo después del cual la reacción se concentró y el residuo se repartió entre DCM (6 l) y agua (6 l). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (salmuera, 5 l), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (gel de sílice, elución con 70:30 de Heptano:EtOAc) dio el compuesto del título (211,7 g).  $^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,49 (1H, s), 5,48 (1H, s a), 5,00 (1H, s), 4,91 (1H, s), 3,81 (2 H, d, J = 6 Hz), 1,80 (3H, s).

#### Preparación 34: Éster *tert*-butílico del ácido (3,6-Dicloro-piridazin-4-il)-(2-metil-alil)-carbámico

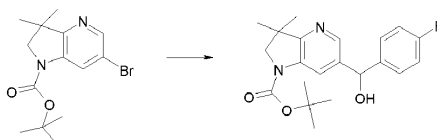
Se cargo dicarbonato de di-*tert*-butilo (267,5 ml) en una solución agitada de (3,6-dicloro-piridazin-4-il)-(2-metil-alil)-amina (211,7 g) y 4-(dimetilamino)piridina (23,65 g) en THF (4,54 l). Después de la adición, la solución se calentó a 60 °C y se dejó en agitación durante 2 h. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 75:25 de Heptano:EtOAc, para dar el compuesto del título (296,9 g). MS:  $[M+H]^+$  = 318.

#### Preparación 35: Éster *tert*-butílico del ácido 3-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxílico

Se disolvieron éster *tert*-butílico del ácido (3,6-dicloro-piridazin-4-il)-(2-metil-alil)-carbámico (239 g),  $Bu_4NCl$  (251,8 g), formiato de sodio (64,2 g),  $Et_3N$  (354 ml) y  $Pd(OAc)_2$  (13 g) en DMSO (6 l) y agua (354 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos, tiempo después del cual la reacción se completó y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (9 l) y se extrajo con EtOAc (4 x 3 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 l). La emulsión se dejó separarse durante una noche y la interfaz se extrajo de nuevo con EtOAc (3 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre sílice, elución con un gradiente de disolvente de EtOAc al 10 % en heptano a EtOAc al 20 % en heptano, dio el compuesto del título (118 g)  $[M+H]^+$  = 284.

#### Preparación 36: Éster *tert*-butílico del ácido (±)-6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxílico

50



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 6-Bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxílico (1,50 g, 4,59 mmol) en THF anhidro (22,95 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota butil-litio (2,5 M en hexanos, 2,75 ml, 6,89 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h a esta temperatura y se añadió gota a gota 4-fluoro-benzaldehído (738  $\mu$ l, 6,89 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h a esta temperatura y se interrumpió con cloruro de amonio

acuoso saturado, con calentamiento a temperatura ambiente. La solución se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución, 0-100 %, acetato de etilo/petróleo), dio el compuesto del título (1,58 g) MS:  $[M+H]^+ = 373$ .

5

**Preparación 37A:** Éster *terc*-butílico del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-(R)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico [elución más rápida], y

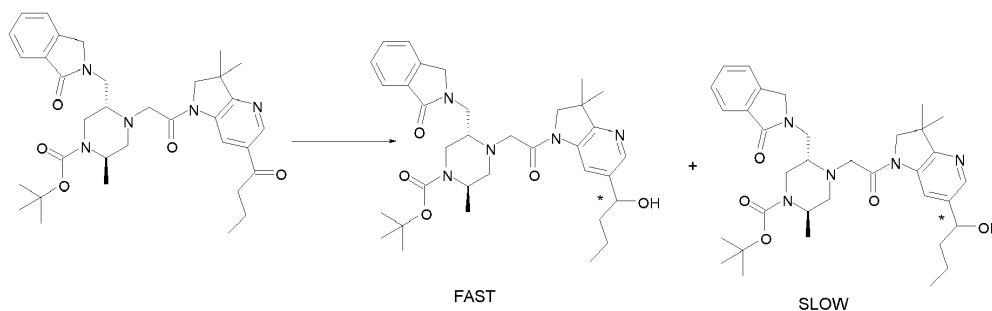
**Preparación 37B:** Éster *terc*-butílico del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-(S)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico [elución más lenta]

10

Se separó éster *terc*-butílico del ácido ( $\pm$ )-6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico por HPLC quiral (heptano/etanol (90:10), DEA al 0,2 % en una columna de celulosa lux 2, para dar el compuesto del título; MS:  $[M+H]^+ = 373$ . Estereoquímica absoluta determinada por cristalografía de rayos X.

15

**Preparación 38:** Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(1-hidroxi-butil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (dos diastereómeros separados de estereoquímica absoluta desconocida cuando se indica\*)



20

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-[2-(6-butiril-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (preparado siguiendo un procedimiento análogo a la Preparación 21) (568 mg 0,94 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió borohidruro de sodio (70 mg, 1,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó, se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se evaporó y el producto en bruto se purificó sobre sílice, petróleo 40-60 - EtOAc al 0-100 % para proporcionar los productos (500 mg), que se separaron en diastereómeros individuales usando Heptano/Etanol (50/50) con dietilamina al 0,1 % en una ChiralPak-ADH 250x4,6 mm. Las fracciones recogidas de los isómeros se evaporaron para obtener los compuestos del título en forma de aceites de color amarillo pálido.

25

30

38A: ELUCIÓN RÁPIDA, (220 mg) MS:  $[M+H]^+ = 606$ .

38B: ELUCIÓN LENTA, (210 mg) MS:  $[M+H]^+ = 606$ .

**Preparación 39:** Éster *terc*-butílico del ácido 3,3-dimetil-6-propionil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico

35

Se enfrió éster *terc*-butílico del ácido 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico (1,33 g, 4,07 mmol) en THF (20,3 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno y se añadió butil-litio (2,5 M en hexanos, 3,75 ml, 9,4 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A esta se le añadió N-metoxi-N-metil-propionamida (0,71 g, 6,1 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3x) y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de elución, 0 - 60 %, EtOAc en petróleo 40-60) dio el compuesto del título (0,823 g), MS:  $[M+H]^+ = 305$ , en forma de una mezcla 2:1 con éster *terc*-butílico del ácido 3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico.

40

45

El siguiente compuesto se preparó siguiendo un procedimiento análogo a la Preparación 39:

39A: Éster *terc*-butílico del ácido 6-butiril-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico;  $[M+H]^+ = 319$ .

**Preparación 40:** 5,6-Dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-7-ona

50

Se disolvió éster metílico del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico (1,00 g, 6,62 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (20 ml) y se añadieron

NBS (1,53 g, 8,61 mmol) y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (0,16 g, 0,66 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, a continuación se enfrió, se filtró y el filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 50 %/petróleo) para dar un aceite incoloro (850 mg, 56 %). Este material se disolvió en NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH (10 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se secó para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MH, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,74 (1H, d), 8,10 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 4,53 (2H, s).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 40:

- 10 5-Fluoro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,57 (1H, s), 7,78-7,63 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,31 (1H, t), 4,38 (2H, s).  
7-Fluoro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,56 (1H, s), 7,69-7,56 (1H, m), 7,40 (1H, d), 7,22 (1H, t), 4,39 (2H, s).

#### 15 Preparación 41: 6,6-Dimetil-morfolin-3-ona

Se agitaron 1-amino-2-metil-propan-2-ol (2,50 g, 28,09 mmol) en DCM (40 ml) y NaOH acuoso 2 M (20 ml) a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (2,78 mg, 33,7 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y a continuación las capas se separaron y la capa orgánica se conservó y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en IPA (20 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió tBuOK (6,29 g, 56,2 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl 2 M (acuoso), se concentró y el producto se extrajo con DCM. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para dar el compuesto del título (1,00 g, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 7,03 (1H, s), 4,18 (2H, s), 3,25 (2H, d), 1,34 (6H, s).

25

Los siguientes compuestos se prepararon partiendo del aminoalcohol apropiado usando un procedimiento análogo a la Preparación 41:

- 30 (5R,6S)-5,6-Dimetil-morfolin-3-ona; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,07 (1H, s), 3,95 (2H, s), 3,89-3,74 (1H, m), 3,31-3,22 (1H, m), 1,07 (3H, d), 1,04 (3H, d).  
(S)-6-Metoximetil-morfolin-3-ona; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,95 (1H, s), 4,08-3,99 (2H, m), 3,89-3,77 (1H, m), 3,51-3,42 (1H, m), 3,42-3,36 (2H, m), 3,29-3,27 (3H, m), 3,21-3,13 (1H, m) [de (S)-1-amino-3-metoxi-propan-2-ol].  
35 6-Etil-morfolin-3-ona; <sup>1</sup>H RMN (400 MH, CDCl<sub>3</sub>): 7,49 (1H, s), 4,26 (1H, d), 4,14 (1H, d), 3,61-3,52 (1H, m), 3,32-3,04 (2H, m), 1,71-1,41 (2H, m), 1,07-0,95 (3H, m).

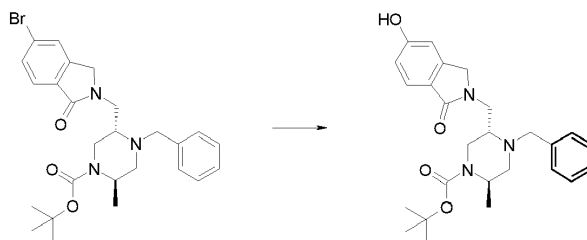
#### Preparación 42: (S)-1-Amino-3-metoxi-propan-2-ol

Se disolvió (S)-2-metoximetil-oxirano (5 g, 56,8 mmol) en una solución acuosa de amoníaco (50 ml) y se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro transparente (6 g, 100 %) <sup>1</sup>H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,52-3,44 (1H, m), 3,27-3,24 (5H, m), 2,59-2,53 (1H, m), 2,45-2,39 (1H, m).

#### 45 Preparación 43: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-bencil-5-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico

Preparado usando un procedimiento análogo a la Preparación 8; [M+H]<sup>+</sup> = 514

#### 50 Preparación 44: Éster *terc*-butílico del ácido (2R,5S)-4-bencil-5-(5-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico



A una mezcla desgasificada de éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-4-bencil-5-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico (1,34 g, 2,6 mmol), KOH (0,29 g, 5,2 mmol) y 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (0,125 g, 0,26 mmol) en dioxano - H<sub>2</sub>O (1:1, 40 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,10 g, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después del enfriamiento, se añadió agua (40 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía sobre sílice, elución con petróleo 40-60 - EtOAc al 0-70 %, dio el compuesto del título (0,89 g, 76 %). 1297-021-1 MS: [M+H]<sup>+</sup> = 452.

**10 Preparación 45: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(5-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico**

Preparado a partir de éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-4-bencil-5-(5-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico usando un procedimiento análogo a la Preparación 9; [M+H]<sup>+</sup> = 362.

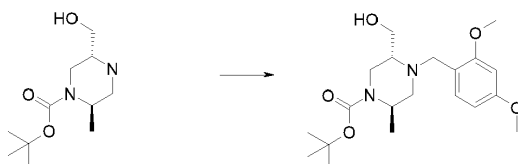
15

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo una secuencia análoga a la descrita en las Preparaciones 43 - 45 inclusive:

20 45A: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> = 362.

45B: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> = 362.

**25 Preparación 46: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-hidroximetil-2-metil-piperazin-1-carboxílico**



30 A una solución enfriada con hielo de éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-5-hidroximetil-2-metil-piperazin-1-carboxílico (10,0 g, 43,5 mmol) en DCE (70 ml) se le añadieron 2,4-dimetoxi-benzaldehído (11,1 g, 66,6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (11,1 g, 52,2 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, elución con petróleo - EtOAc al 0-50 %, dio el compuesto del título (16,3 g, 99 %). 1297-012-1 MS: [M+H]<sup>+</sup> = 381.

35

**Preparación 47: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5R)-5-clorometil-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

Preparado usando un procedimiento análogo a la Preparación 6; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 399.

40

**Preparación 48: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

Preparado a partir de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol usando un procedimiento análogo a la Preparación 8; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 577.

45

**Preparación 49: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

50 Se combinaron éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-Bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico (1,68 g, 2,93 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (205 mg, 1,78 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (135 mg, 0,15 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (340 mg, 0,29 mmol), dppf (194 mg, 0,35 mmol) y agua (14 ml) con DMF (10 ml) y se calentaron a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso. A continuación, la capa de EtOAc se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La cromatografía sobre sílice (elución con EtOAc al 30-70 %/hexanos) dio el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido espumoso de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> =

55

521.

**Preparación 50: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico**

5 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(6-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico (1,37 g, 2,63 mmol) en TFA (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a sequedad y la mezcla en bruto se suspendió en MeOH (40 ml) y agua (20 ml). La mezcla se enfrió a ~0 °C a la que se le añadió Et<sub>3</sub>N (2,2 ml, 6 equiv. mol.) seguido de Boc<sub>2</sub>O (632 mg, 2,94 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, se repartió entre DCM y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y a continuación se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La cromatografía sobre sílice (elución con MeOH al 2 - 6 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio el compuesto del título (740 mg) en forma de un sólido incoloro. MS: [M+H]<sup>+</sup> = 371.

15 Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo una secuencia análoga a la descrita en las Preparaciones 48 - 50 inclusive:

50A: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(5-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> = 371.

20 50B: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> = 371.

**Preparación 51: Éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-2-etil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-carboxílico (isómero de elución más rápido = 51A) y éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-((R o S)-2-etil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico (isómero de elución más lento = 51B)**

25 Preparado a partir de 9T por separación diastereomérica en una columna Chiralpak ADH eluyendo con 50:50 de heptano - etanol que contenía dietilamina al 0,2 %.

51A: [M+H]<sup>+</sup> = 432.

51B: [M+H]<sup>+</sup> = 432.

30

**Preparación 52: 2-(5-Cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-2-metil-propionitrilo**

35 Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (610 ml, 40 % en tetrahidrofurano, 1,326 mol) a una solución enfriada de 5-cloro-2,3-difluoropiridina (198,2 g, 1,326 mol) e isobutironitrilo (238 ml, 2,65 mol) en tolueno (2 l). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a TA durante una noche antes de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (1 l). Las fases se separaron y el producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (259,8 g, 95 %) 1H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,57 (1H, dd), 8,24 (1H, dd), 1,74 (6H, d a).

**40 Preparación 53: 2-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropilamina**

45 Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 1,37 l, 1,365 mol) a una solución enfriada de 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (135,6 g, 0,683 mol) en tetrahidrofurano (670 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche antes del enfriamiento en hielo. La mezcla se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M (335 ml). La mezcla resultante se basificó con hidróxido de potasio acuoso al 40 % (460 ml) y las fases se separaron. La base acuosa básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 670 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (670 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (102,9 g, 74 %) 1H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,44 (1H, t), 7,95 (1H, dd), 2,85 (2H, d), 1,29 (6H, d).

50

**Preparación 54: 6-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

55 Una mezcla de 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropilamina (33 g, 0,163 mol), carbonato de potasio (122 g) y NMP (100 ml) se calentaron a 150 °C durante 4 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (330 ml) y se extrajo con tolueno (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (160 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío a 40 °C para dar un material en bruto (24,8 g). La cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-30 %/ petróleo dio el compuesto del título (21 g, 71 %) 1H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,61 (1H, d), 6,75 (1H, d), 6,06 (1H, s a), 3,31 (2H, s), 1,21 (6H, s).

**60 Preparación 55: Éster *tert*-butílico del ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-b]piridin-1-carboxílico**

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,7 g, 17,1 mmol) a una mezcla de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (2,6 g, 14,2 mmol), tetrahidrofurano (26 ml) e hidróxido de sodio 2 M (11,4 ml, 22,8 mmol) con agitación durante el fin de semana. La mezcla bifásica se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío a 40 °C para dar el material en bruto (6,02 g). La cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 - 30 %/petróleo dio el compuesto del título (2,23 g, 55 %); 1H RMN (400 MH, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,11 (1H, d), 7,85 (1H, s a), 3,77 (2H, s), 1,52 (9H, s), 1,28 (6H, s).

**10 Preparación 56: Éster *tert*-butílico del ácido 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxílico (procedimiento alternativo)**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-2,3-difluoropiridina siguiendo procedimientos análogos a los de las Preparaciones 52 - 55 inclusive; los datos analíticos eran coherentes con los del material preparado siguiendo la Preparación 17.

Preparación de compuestos de Fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) se preparan utilizando procedimientos de desprotección análogos a los que se detallan a continuación:

**Procedimiento 1**

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-piperazin-1-carboxílico (0,21 mmol), acetato de etilo (5 ml) y HCl - dioxano (4 M; 5 ml) se agitó a 20 °C durante 3 h y el sólido resultante se recogió por filtración para dar diclorhidrato de 1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 1)

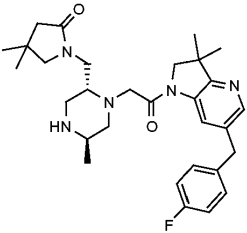
**Procedimiento 2**

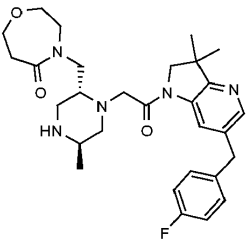
Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(7-oxo-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (45 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de TFA y DCM (1:1; 4 ml). Después de 20 minutos, la mezcla se evaporó al vacío y se repartió entre DCM y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar una goma (27 mg, 0,05 mmol). Este material se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con ácido L-láctico (4,5 mg, 1 equiv. mol.; en forma de una solución en 0,5 ml de EtOAc). A continuación, la mezcla se evaporó para dar L-lactato de 6-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona (Ejemplo 12; 30 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

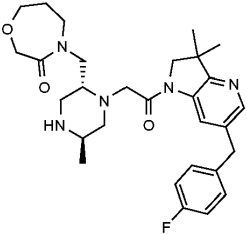
**EJEMPLOS 1 - 28, 30, 32, 33, 36, 38, 43, 46, 47, 50, 51, 59-61, 68-119**

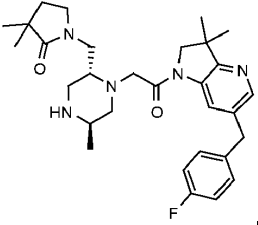
Siguiendo un procedimiento similar y/o análogo al descrito anteriormente, los compuestos expuestos en la Tabla a continuación se prepararon a partir de los correspondientes derivados protegidos con N-Boc, con cualquier variación significativa indicada a continuación, salvo que se indique de otro modo. Los precursores de los derivados protegidos con N-Boc se identifican (por número de preparación) en la tabla a continuación. Los compuestos del título se aislaron directamente como la base libre o la sal apropiada sin purificación adicional, o se purificaron, por ejemplo, usando HPLC preparativa dirigida a masas, cristalización o trituración.

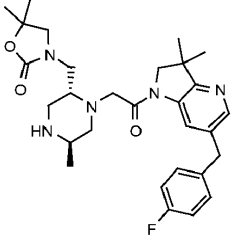


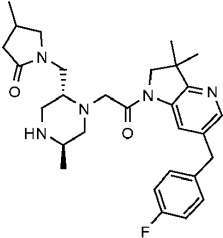
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
1		<p>Diclorhidrato de 1-          {[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il)-2-oxoetil}-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-4,4-          dimetilpirrolidin-2-ona</p>	<p>Véase la          Preparació          n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,76          (1H, s),          8,35          (1H, s),          7,33          (2H, t),          7,09          (2H, t),          4,24-          4,02          (5H, m),          3,97          (1H, d),          3,79-          3,67          (1H, m),          3,64          (1H, s),          3,39          (3H, d),          3,30          (2H, d),          3,25-          2,92          (4H, m),          2,15          (1H, d),          2,08-          1,97          (1H, m),          1,59          (6H, d),          1,31          (3H, d),          1,14          (3H, s),          1,04          (3H, s).</p>	<p>522</p>

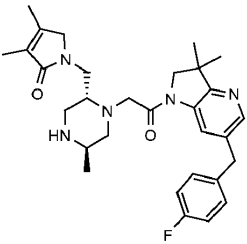
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
2		<p>Clorhidrato de 4-          {{{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il}-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il}metil)-1,4-oxazepan-          5-ona</p>	<p>9A + 20,          véase la          Preparació          n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,81          (1H, s),          8,38          (1H, s),          7,43-          7,28          (2H, m),          7,17-          7,04          (2H, m),          4,21          (5H, d),          3,91-          3,70          (7H, m),          3,70-          3,67          (2H, m),          3,67-          3,53          (4H, m),          3,53-          3,45          (1H, m),          3,29-          3,09          (2H, m),          2,69          (1H, t),          1,65-          1,58          (6H, m),          1,35          (3H, d).</p>	<p>524</p>

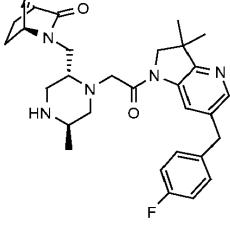
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
3		<p>Clorhidrato de 4-                      {[ (2R,5R)-1-(2-{6-[4-                      fluorofenil]metil}-3,3-                      dimetil-1H,2H,3H-                      pirrolo[3,2-b]piridin-1-                      il}-2-oxoetil)-5-                      metilpiperazin-2-                      il]metil}-1,4-oxazepan-                      3-ona</p>	<p>9B + 20,                      véase la                      Preparació                      n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H                      RMN                      (400 M                      H, Me-                      d3-OD):                      8,80                      (1H, s),                      8,37                      (1H, s),                      7,42-                      7,29                      (2H, m),                      7,17-                      7,04                      (2H, m),                      4,20                      (2H, s),                      4,18-                      4,04                      (6H, m),                      4,04-                      3,94                      (1H, m),                      3,87-                      3,77                      (2H, m),                      3,71-                      3,40                      (10H,                      m),                      3,20-                      3,01                      (1H, m),                      1,60                      (6H, d),                      1,35                      (3H, d).</p>	<p>524</p>

4		<p>Diclorhidrato de 1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona</p>	<p>9C + 20, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, DMSO-d6): 9,73-9,33 (1H, m), 9,27-8,87 (1H, m), 8,25-8,15 (1H, m), 8,14-8,01 (1H, m), 7,33-7,22 (2H, m), 7,15 (2H, t), 3,96 (3H, s), 3,91 (2H, s), 3,80 (2H, d), 3,61-3,51 (2H, m), 3,34-3,25 (2H, m), 3,21 (2H, d), 3,09 (2H, d), 2,87-2,74 (1H, m), 1,76-1,64 (1H, m), 1,64-1,49 (1H, m), 1,32 (6H, d), 1,19 (3H, d), 0,96 (3H, s), 0,77 (3H, s).</p>	<p>522</p>
5		<p>Diclorhidrato de 3-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-</p>	<p>9D + 20, véase la Preparació</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M</p>	<p>524</p>

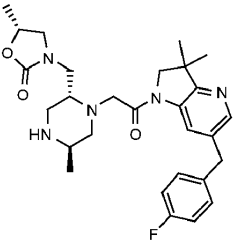
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
		<p>dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona</p>	<p>n 21</p>		<p>H, Me-d3-OD): 8,80 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,42- 7,27 (2H, m), 7,19- 7,04 (2H, m), 4,28 (1H, d), 4,20 (2H, s), 4,17- 4,12 (2H, m), 4,12- 4,06 (1H, m), 3,90- 3,73 (2H, m), 3,53- 3,46 (2H, m), 3,44 (1H, d), 3,41- 3,36 (3H, m), 3,25 (1H, d), 3,17- 3,03 (1H, m), 1,60 (6H, d), 1,43 (3H, s), 1,35 (3H, d), 1,24 (3H, s).</p>	

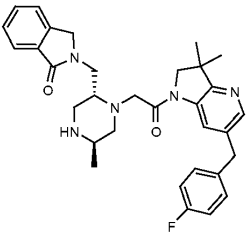
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
6		<p>Diclorhidrato de 1-          {{{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il}-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il}metil)-4-          metilpirrolidin-2-ona</p>	<p>9 + 20,          véase la          Preparació          n 21</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,80          (1H, d),          8,41          (1H, s),          7,45-          7,28          (2H, m),          7,20-          7,04          (2H, m),          4,41          (2H, s),          4,27-          4,12          (4H, m),          4,02          (1H, s),          3,81-          3,52          (7H, m),          3,40          (1H, d),          3,25-          3,00          (1H, m),          2,62-          2,45          (1H, m),          2,45-          2,25          (1H, m),          2,12-          1,88          (1H, m),          1,63          (6H, s),          1,40          (3H, d),          1,16-          1,00          (3H, m).</p>	<p>508</p>

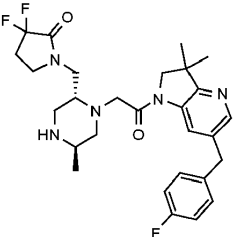
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
7		<p>Diclorhidrato de 1-          {[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il]-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-3,4-dimetil-2,5-          dihidro-1H-pirrol-2-ona</p>	<p>9E + 20,          véase la          Preparació          n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,72          (1H, s),          8,37          (1H, s),          7,43-          7,29          (2H, m),          7,19-          7,05          (2H, m),          4,21          (3H, s),          4,18-          4,12          (3H, m),          4,04          (1H, d),          3,98-          3,84          (2H, m),          3,80          (1H, s),          3,58-          3,41          (4H, m),          3,22-          2,99          (2H, m),          1,93          (3H, s),          1,60          (9H, d),          1,33          (3H, d).</p>	<p>520</p>

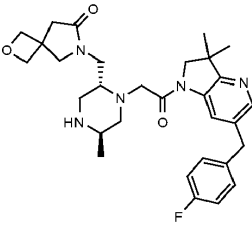
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
8		<p>Diclorhidrato de (1S,4R)-2-[[[(2R,5R)-1- (2-{6-[(4- fluorofenil)metil]-3,3- dimetil-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-b]piridin-1- il]-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il]metil]-2- azabicyclo[2.2.1]heptan- -3-ona</p>	<p>9F + 20, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,72 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,43- 7,29 (2H, m), 7,19- 7,05 (2H, m), 4,21 (3H, s), 4,18- 4,12 (3H, m), 4,04 (1H, d), 3,98- 3,84 (2H, m), 3,80 (1H, s), 3,58- 3,41 (4H, m), 3,22- 2,99 (2H, m), 1,93 (3H, s), 1,60 (9H, d), 1,33 (3H, d).</p>	<p>520</p>

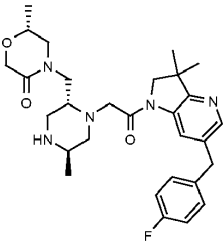


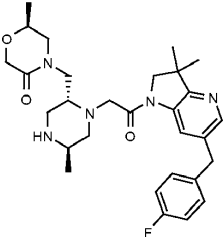
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
9		(5R)-3-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona	Véase la Preparación 24	1, a continuación se purificó por HPLC (procedimiento o ácido), base libre generada por extracción en fase sólida <sup>a</sup>	<sup>1</sup> H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,26 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,24 (2H, t), 7,04 (2H, t), 4,68- 4,56 (1H, m), 4,03- 3,88 (4H, m), 3,82- 3,61 (3H, m), 3,52 (1H, dd), 3,21- 3,04 (2H, m), 2,98- 2,80 (3H, m), 2,64- 2,47 (2H, m), 1,39 (6H, d), 1,16 (3H, d), 1,05 (3H, d).	510

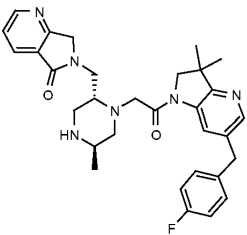
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
10		<p>Diclorhidrato de 2-          {{{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il}-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il}metil)-2,3-dihidro-1H-          isoindol-1-ona</p>	<p>9G + 20,          véase la          Preparació          n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,24          (1H, s),          8,19          (1H, s),          7,58-          7,39          (3H, m),          7,32          (2H,          dd),          7,23          (1H, t),          7,13          (2H, t),          4,69 (1          H, d),          4,46 (1          H, d),          4,37-          4,22          (2H, m),          4,14-          4,06          (2H, m),          4,05-          3,91          (4H, m),          3,56-          3,39          (3H, m),          3,22          (1H,          dd),          3,08          (1H, t),          1,63          (3H, s),          1,48          (3H, s),          1,34          (3H, d).</p>	<p>542</p>

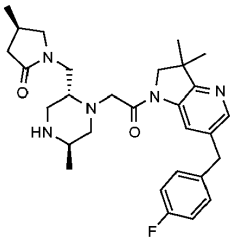
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
11		<p>Diclorhidrato de 3,3-difluoro-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona</p>	<p>9H + 20, véase la Preparación 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,80 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,50- 7,25 (2H, m), 7,25- 7,02 (2H, m), 4,34- 4,27 (2H, m), 4,22 (3H, d), 4,17- 4,06 (2H, m), 4,06- 3,95 (1H, m), 3,76- 3,61 (2H, m), 3,55 (2H, d), 3,50- 3,41 (2H, m), 3,37 (1H, s), 3,31- 3,17 (1H, m), 2,73- 2,47 (1H, m), 2,47- 2,26 (1H, m), 1,64 (6H, s), 1,39 (3H, d).</p>	<p>530</p>

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
12		<p>L-lactato de 6-          {[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il)-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-2-oxa-6-          azaespiro[3.4]octan-7-          ona</p>	<p>9l + 20,          véase la          Preparació          n 21</p>	<p>2</p>	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,18          (1H, s),          8,11          (1H, s),          7,31-          7,18          (2H, m),          7,04          (2H, t),          4,61          (2H, s),          4,50          (1H, d),          4,30          (1H, d),          4,08-          3,95          (3H, m),          3,95-          3,80          (4H, m),          3,80-          3,63          (3H, m),          3,53          (1H, s),          3,29-          3,09          (3H, m),          3,09-          2,96          (1H, m),          2,96-          2,63          (3H, m),          2,50          (1H, d),          1,41          (6H, d),          1,35          (3H, d),          1,27-          1,19          (3H, m).</p>	<p>536</p>

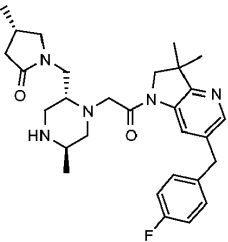
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
13		<p>Diclorhidrato de (6R)-4-(((2R,5R)-1-(2-(6-((4-fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona</p>	<p>9J + 20, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,75 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,33 (2H, dd), 7,10 (2H, t), 4,19 (2H, s), 4,17- 4,12 (2H, m), 4,04- 3,87 (4H, m), 3,87- 3,77 (1H, m), 3,77- 3,65 (1H, m), 3,53- 3,43 (1H, m), 3,43- 3,36 (3H, m), 3,26- 3,18 (2H, m), 3,10- 2,96 (2H, m), 1,58 (6H, s), 1,32 (3H, d), 1,22 (3H, d).</p>	<p>524</p>

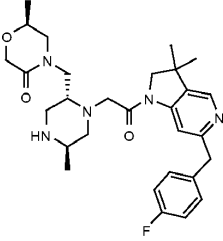
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
14		<p>Diclorhidrato de (6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona</p>	<p>9J + 20, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,81 (1H, s), 8,40- 8,32 (1H, m), 7,33 (2H, dd), 7,10 (2H, t), 4,25- 4,07 (8H, m), 4,07- 3,89 (3H, m), 3,83 (1H, s), 3,63- 3,50 (1H, m), 3,49- 3,36 (3H, m), 3,22- 3,07 (2H, m), 1,61 (6H, d), 1,35 (3H, d), 1,23 (3H, d).</p>	<p>524</p>

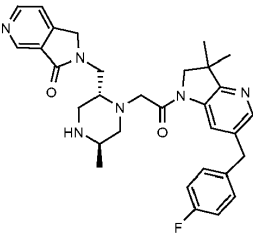
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
15		<p>Diclorhidrato de 6-          {[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il]-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil]-5H,6H,7H-          pirrolo[3,4-b]piridin-5-          ona</p>	<p>9K + 20,          véase la          Preparació          n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,70          (1H, d),          8,34 (1          H, s),          8,25 (1          H, s),          8,03          (1H, d),          7,41          (1H, t),          7,36-          7,27          (2H, m),          7,11          (2H, t),          4,76          (1H, d),          4,60          (1H, d),          4,29-          3,88          (8H, m),          3,59          (1H, d),          3,54-          3,40          (2H, m),          3,22-          3,01          (3H, m),          1,65-          1,57          (3H, m),          1,52          (3H, s),          1,31          (3H, d).</p>	<p>543</p>

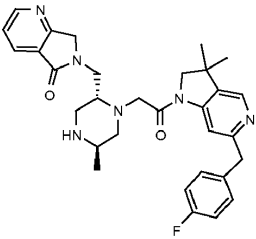
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
16		<p>Diclorhidrato de (4R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[[4-fluorofenil]metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p>	N/A	Separación por HPLC del Ejemplo 6	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Me<sub>2</sub>d<sub>3</sub>-OD):              8,75 (1H, s),              8,36 (1H, s),              7,33 (2H, dd),              7,10 (2H, t),              4,19 (2H, s),              4,09 (2H, d),              3,92 (1H, d),              3,75 (1H, dd),              3,71-3,59 (2H, m),              3,47-3,39 (1H, m),              3,22-3,14 (2H, m),              3,08 (1H, d),              3,02-2,92 (2H, m),              2,31-2,18 (2H, m),              2,02-1,91 (1H, m),              1,58 (7H, d),              1,31 (4H, d),              1,07 (3H, d).</p>	508

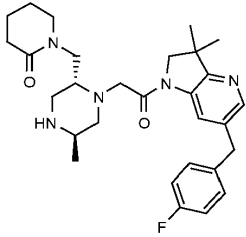


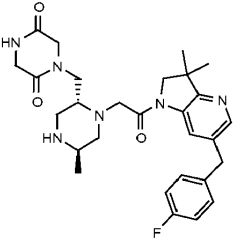
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
17		Diclorhidrato de (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-(6-((4-fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-2-ona	N/A	Separación por HPLC del Ejemplo 6	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD):</p> <p>8,79 (1H, s),</p> <p>8,38 (1H, s),</p> <p>7,34 (2H, dd),</p> <p>7,10 (2H, t),</p> <p>4,20 (2H, s),</p> <p>4,19-4,06 (4H, m),</p> <p>3,81-3,67 (2H, m),</p> <p>3,66-3,52 (2H, m),</p> <p>3,52-3,35 (3H, m),</p> <p>3,23-3,12 (2H, m),</p> <p>3,12-3,02 (1H, m),</p> <p>2,55-2,42 (2H, m),</p> <p>1,91-1,79 (1H, m),</p> <p>1,61 (6H, s),</p> <p>1,34 (3H, d),</p> <p>1,04 (3H, d).</p>	508

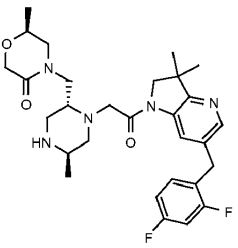
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
18		L-lactato de (6R o 6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-(6-(4-fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona	9J + 20A, véase la Preparación 21	2	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,26 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,34- 7,19 (2H, m), 7,02 (2H, t), 4,14- 4,04 (4H, m), 3,98- 3,74 (7H, m), 3,68- 3,53 (1H, m), 3,17- 3,02 (1H, m), 3,01- 2,81 (2H, m), 1,43 (6H, d), 1,36 (3H, d), 1,27 (3H, d), 1,19 (3H, d).	524

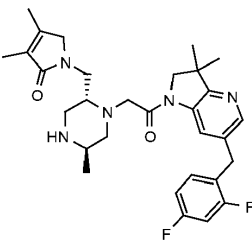
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
19		<p>2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, diclorhidrato</p>	<p>9L + 20, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 9,25 (1H, d), 9,04 (1H, t), 8,78 (1H, s), 8,38 (2H, s), 7,35 (2H, s), 7,17- 7,04 (2H, m), 5,24- 5,04 (2H, m), 4,42- 4,07 (8H, m), 4,05- 3,88 (2H, m), 3,61 (2H, d), 3,20- 3,04 (1H, m), 1,65 (6H, d), 1,35 (3H, t).</p>	<p>m/z: 543 (lón molecula r)</p>

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
20		6-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, diclorhidrato	9K + 20A, véase la Preparació n 21	1	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,72 (1H, dd), 8,44 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,44- 7,31 (3H, m), 7,22- 7,10 (2H, m), 4,73- 4,62 (1H, m), 4,57 (1H, d), 4,33- 4,12 (4H, m), 4,02 (2H, d), 3,94- 3,83 (1H, m), 3,72- 3,64 (2H, m), 3,57- 3,44 (2H, m), 3,40 (1H, dd), 3,13 (2H, d), 3,01 (1H, t), 1,54 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,31 (3H, d).	m/z: 543 (Ión molecula r)

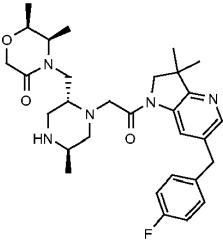
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
21		<p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[[4-Fluorofenil]metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]piperidin-2-ona, diclorhidrato</p>	<p>9M + 20, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,79 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,34 (2H, dd), 7,15- 7,04 (2H, m), 4,31 (2H, s), 4,24- 4,18 (3H, m), 4,14 (1H, d), 4,06- 3,87 (2H, m), 3,55- 3,37 (5H, m), 3,26 (2H, c), 2,39- 2,25 (1H, m), 2,25- 2,13 (1H, m), 1,88- 1,68 (4H, m), 1,61 (6H, d), 1,37 (3H, d).</p>	<p>m/z: 508 (lón molecula r)</p>

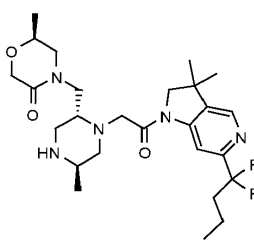
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
22		1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]piperazin-2,5-diona	9N + 20, véase la Preparació n 21	1, purificada por HPLC preparativa	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,26 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,26 (2H, dd), 7,04 (2H, t), 4,14 (1H, d), 4,03 (1H, d), 3,99 (3H, s), 3,96- 3,73 (5H, m), 3,56 (1H, d), 3,22 (1H, dd), 3,18- 3,07 (1H, m), 3,01- 2,85 (3H, m), 2,63 (1H, t), 2,40 (1H, t), 1,40 (6H, d), 1,05 (3H, d).	m/z: 523 (Aducto)

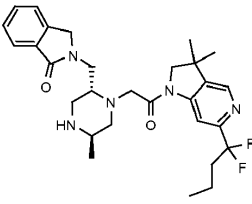
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
23		<p>(6R o 6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1 H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona, diclorhidrato</p>	<p>9J + 20C, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,81 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,49- 7,39 (1H, m), 7,07- 6,95 (2H, m), 4,22 (2H, s), 4,15 (1H, d), 4,13- 4,05 (4H, m), 4,03- 3,89 (3H, m), 3,86- 3,74 (1H, m), 3,57- 3,49 (1H, m), 3,47- 3,36 (3H, m), 3,30- 3,23 (1H, m), 3,20- 3,02 (2H, m), 1,60 (6H, d), 1,34 (3H, d), 1,23 (3H, d).</p>	<p>m/z: 542 (Ión molecula r)</p>

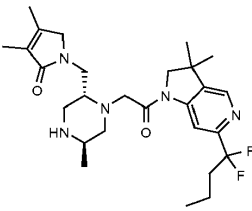
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
24		<p>1-(((2R,5R)-1-(2-(6- [[2,4- Difluorofenil)metil]-3,3- dimetil-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-b]piridin-1- il]-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il)metil)-3,4-dimetil-2,5- dihidro-1H-pirrol-2-ona, diclorhidrato</p>	<p>9E + 20C, véase la Preparació n 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,68 (1H, s), 8,38- 8,30 (1H, m), 7,50- 7,38 (1H, m), 7,08- 6,96 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,16- 3,97 (5H, m), 3,97- 3,83 (2H, m), 3,74 (1H, d), 3,55- 3,37 (3H, m), 3,28- 3,17 (1H, m), 3,17- 3,04 (1H, m), 3,00 (1H, t), 1,92 (3H, s), 1,64- 1,45 (9H, m), 1,32 (3H, d).</p>	<p>538</p>

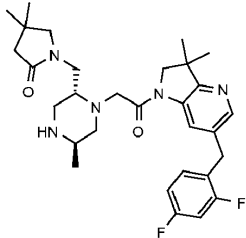


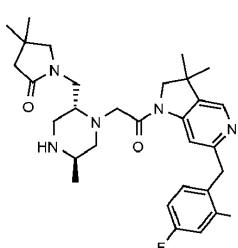
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
25		(5R,6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-(6-(4-Fluorofenil)metil))-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-5,6-dimetilmorfolin-3-ona, diclorhidrato	9O + 20, véase la Preparació n 21	1	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,78 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,34 (2H, dd), 7,16- 7,04 (2H, m), 4,46 (2H, s), 4,32 (1H, dd), 4,28- 4,15 (4H, m), 4,15- 3,94 (4H, m), 3,81 (1H, s), 3,66- 3,55 (2H, m), 3,55- 3,48 (1H, m), 3,48- 3,35 (2H, m), 3,21 (1H, dd), 1,62 (6H, d), 1,40 (3H, d), 1,22 (6H, dd).	538

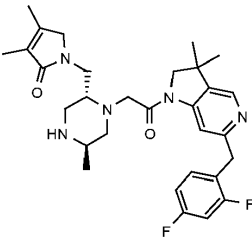
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
26		<p>(6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona, diclorhidrato</p>	<p>9J + 20D, véase la Preparación 21</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,72 (1H, s), 8,55 (1H, s), 4,25- 4,01 (6H, m), 4,00- 3,91 (2H, m), 3,91- 3,80 (1H, m), 3,56- 3,37 (4H, m), 3,25- 3,14 (1H, m), 3,08 (1H, t), 2,43- 2,24 (2H, m), 1,62- 1,51 (8H, m), 1,36 (3H, d), 1,26 (3H, d), 1,04 (3H, t).</p>	<p>508</p>

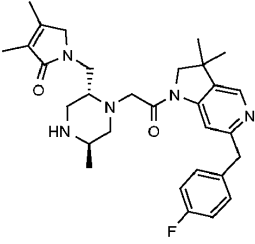
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
27		<p>2-[[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, diclorhidrato</p>	<p>9G + 20D, véase la Preparación 21</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>): 8,56 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,53 (2H, t), 7,45 (1H, t), 7,22 (1H, t), 4,71 (1H, d), 4,53-4,37 (2H, m), 4,28 (1H, dd), 4,13-3,98 (4H, m), 3,52-3,39 (3H, m), 3,24-3,14 (1H, m), 3,04 (1H, t), 2,32-2,14 (2H, m), 1,64-1,45 (6H, m), 1,42 (3H, s), 1,35 (3H, d), 1,04 (3H, t).</p>	<p>526</p>

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
28		1-[[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona, diclorhidrato	9E + 20D, véase la Preparación 21	1	<p>1H RMN (400 MHz, Me<sub>2</sub>d<sub>3</sub>-OD):</p> <p>8,72 (1H, s),</p> <p>8,55-8,40 (1H, m),</p> <p>4,33 (1H, d),</p> <p>4,28-4,12 (3H, m),</p> <p>4,07 (1H, d),</p> <p>4,01-3,79 (3H, m),</p> <p>3,57-3,42 (3H, m),</p> <p>3,26-3,14 (1H, m),</p> <p>3,11-3,00 (1H, m),</p> <p>2,44-2,25 (2H, m),</p> <p>1,98 (3H, s),</p> <p>1,65-1,45 (11H, m),</p> <p>1,35 (3H, d),</p> <p>1,04 (3H, t).</p>	504

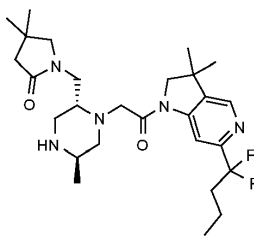
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
30		<p>Diclorhidrato de 1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1 H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p>	7 + 20C	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,74 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,48- 7,39 (1H, m), 7,06- 6,95 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,14- 3,98 (3H, m), 3,91 (1H, d), 3,77- 3,56 (4H, m), 3,48- 3,35 (2H, m), 3,28 (2H, d), 3,22- 3,11 (2H, m), 3,10- 2,91 (2H, m), 1,57 (6H, d), 1,31 (3H, d), 1,14 (3H, s), 1,04 (3H, s).</p>	540

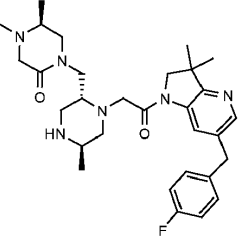
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
32		<p>Diclorhidrato de 1- {[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4- difluorofenil)metil]-3,3- dimetil-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-c]piridin-1- il}-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il]metil}-4,4- dimetilpirrolidin-2-ona</p>	7 + 20B	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,60- 8,54 (1H, m), 8,17- 8,11 (1H, m), 7,53- 7,45 (1H, m), 7,13- 7,02 (2H, m), 4,37 (2H, s), 4,15- 4,04 (3H, m), 3,92 (1H, d), 3,68- 3,63 (3H, m), 3,61- 3,51 (1H, m), 3,42- 3,35 (1H, m), 3,31- 3,24 (3H, m), 3,20- 3,10 (2H, m), 3,06- 2,89 (2H, m), 1,51 (6H, d), 1,30 (3H, d), 1,14 (3H, s), 1,04 (3H, s).</p>	540

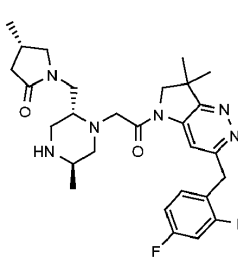
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
33		<p>Diclorhidrato de 1-                      {[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-                      difluorofenil)metil]-3,3-                      dimetil-1H,2H,3H-                      pirrolo[3,2-c]piridin-1-                      il]-2-oxoetil)-5-                      metilpiperazin-2-                      il]metil]-3,4-dimetil-2,5-                      dihidro-1H-pirrol-2-ona</p>	9E + 20B	1	<p>1H                      RMN                      (400 M                      H, Me-                      d3-OD):                      8,57                      (1H, s),                      8,08                      (1H, s),                      7,54-                      7,44                      (1H, m),                      7,13-                      7,04                      (2H, m),                      4,38                      (2H, s),                      4,19                      (1H, d),                      4,07-                      3,95                      (1H, m),                      3,95-                      3,83                      (2H, m),                      3,80-                      3,70                      (1H, m),                      3,58-                      3,36                      (4H, m),                      3,26-                      3,16                      (1H, m),                      3,10                      (1H, t),                      2,99                      (1H, t),                      1,93                      (3H, s),                      1,59                      (3H, s),                      1,55-                      1,48                      (6H, m),                      1,32                      (3H, d).</p>	538

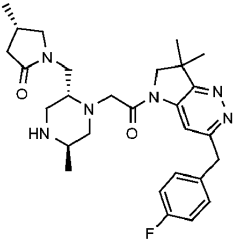
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
36		<p>Diclorhidrato de 1-          {{{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-c]piridin-1-          il}-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il}metil)-3,4-dimetil-2,5-          dihidro-1H-pirrol-2-ona</p>	9E + 20A	1	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,56          (1H, s),          8,11          (1H, s),          7,37          (2H,          dd),          7,19-          7,12          (2H, m),          4,36          (2H, s),          4,31-          4,16          (2H, m),          4,01          (1H, d),          3,96-          3,72          (3H, m),          3,59-          3,38          (4H, m),          3,30-          3,22          (1H, m),          3,16          (1H, t),          3,10-          2,98          (1H, m),          1,93          (3H, s),          1,59          (3H, s),          1,55-          1,48          (6H, m),          1,36-          1,30          (3H, m).</p>	520

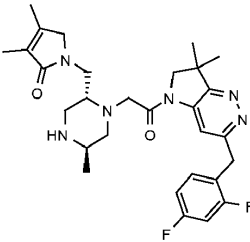


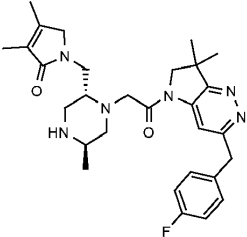
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
38		Diclorhidrato de 1- {[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1- difluorobutil)-3,3- dimetil-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-c]piridin-1- il]-2-oxoetil}-5- metilpiperazin-2- il]metil}-4,4- dimetilpirrolidin-2-ona	7 + 20D	1	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,67- 8,60 (1H, m), 8,52- 8,45 (1H, m), 4,20- 4,12 (1H, m), 4,12 (2H, s), 3,97 (1 H, d), 3,80- 3,72 (1H, m), 3,72- 3,66 (3H, m), 3,64 (1H, dd), 3,48- 3,34 (2H, m), 3,30- 3,20 (2H, m), 3,20- 3,12 (1H, m), 3,12- 3,04 (1H, m), 2,95 (1H, t), 2,39- 2,22 (2H, m), 1,59- 1,49 (8H, m), 1,32 (3H, d), 1,18- 1,10 (6H, m), 1,02 (3H, t).	506

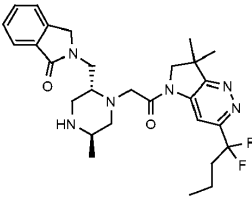
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
43		<p>Diclorhidrato de (5S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,5-dimetilpiperazin-2-ona</p>	9R + 20	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,83 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,35 (2H, dd), 7,10 (2H, t), 4,44- 3,56 (17H, m), 3,50 (1H, d), 3,26- 3,11 (1H, m), 2,97 (3H, s), 1,63 (6H, s), 1,51 (3H, d), 1,37 (3H, d).</p>	537

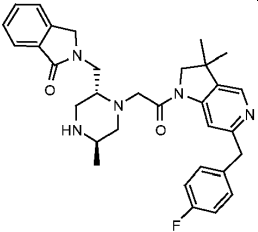
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
46		<p>Diclorhidrato de (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-(3-((2,4-difluorofenil)metil])-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-2-ona</p>	9Q + 20G	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me-d<sub>3</sub>-OD): 7,85 (1 H, s), 7,47-7,32 (1H, m), 7,08-6,90 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,08-3,90 (3H, m), 3,85 (1 H, d), 3,72-3,58 (2H, m), 3,53 (1H, c), 3,35 (2H, d), 3,27-3,17 (1H, m), 3,17-3,01 (3H, m), 2,88 (1H, t), 2,53-2,36 (2H, m), 1,83-1,62 (1H, m), 1,50 (6H, d), 1,30 (3H, d), 0,96 (3H, d).</p>	527

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
47		<p>Diclorhidrato de (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-(3-((4-fluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-2-ona</p>	9Q + 20F	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,84 (1 H, s), 7,41- 7,24 (2H, m), 7,15- 6,99 (2H, m), 4,24 (2H, s), 4,04 (1H, d), 3,95 (2H, s), 3,84 (1 H, d), 3,71- 3,60 (1H, m), 3,53 (2H, d), 3,31- 3,17 (3H, m), 3,16- 3,02 (2H, m), 2,95 (1H, t), 2,84 (1H, t), 2,52- 2,34 (2H, m), 1,75 (1H, d), 1,50 (6H, d), 1,26 (3H, d), 0,94 (3H, d).</p>	509

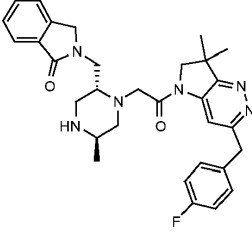
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
50		L-lactato de 1- {[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4- difluorofenil)metil]-7,7- dimetil-5H,6H,7H- pirrolo[3,2-c]piridazin- 5-il}-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il]metil}-3,4-dimetil-2,5- dihidro-1H-pirrol-2-ona	9E + 20G	1, a continuación purificación por HPLC y formación de sal de lactato	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,73 (1H, s), 7,45- 7,33 (1H, m), 7,05- 6,92 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,08- 3,74 (8H, m), 3,62 (1H, d), 3,29- 3,20 (3H, m), 3,10- 2,91 (2H, m), 2,82 (1H, t), 1,84 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,35 (3H, d), 1,25 (3H, d).	539

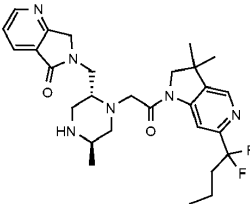
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
51		<p>L-lactato de 1-                      {[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-                      fluorofenil)metil]-7,7-                      dimetil-5H,6H,7H-                      pirrolo[3,2-c]piridazin-                      5-il)-2-oxoetil)-5-                      metilpiperazin-2-                      il]metil]-3,4-dimetil-2,5-                      dihidro-1H-pirrol-2-ona</p>	<p>9E + 20F</p>	<p>1, a                      continuación                      purificación                      por HPLC,                      después                      formación de                      sal de lactato</p>	<p>1H                      RMN                      (400 M                      H, Me-                      d3-OD):                      7,71                      (1H, s),                      7,32                      (2H,                      dd),                      7,13-                      7,01                      (2H, m),                      4,23                      (2H, s),                      4,12                      (1H, c),                      4,01-                      3,94                      (2H, m),                      3,92-                      3,89                      (1H, m),                      3,87                      (2H, d),                      3,81                      (1H, s),                      3,69-                      3,55                      (1H, m),                      3,30-                      3,20                      (4H, m),                      3,07-                      2,90                      (2H, m),                      2,82                      (1H, t),                      1,78                      (3H, s),                      1,53                      (3H, s),                      1,46                      (6H, d),                      1,35                      (3H, d),                      1,26-                      1,23                      (3H, m).</p>	<p>521</p>

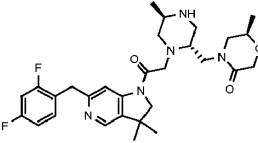
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
59		<p>Diclorhidrato de 2- {[(2R,5R)-1-{2-[3-(1,1- difluorobutil)-7,7- dimetil-5H,6H,7H- pirrolo[3,2-c]piridazin- 5-il]-2-oxoetil}-5- metilpiperazin-2- il]metil}-2,3-dihidro-1H- isoindol-1-ona</p>	9G + 20H	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,67 (1H, s), 7,50 (2H, t), 7,39 (1H, t), 7,16 (1H, t), 4,71 (1H, d), 4,52- 4,19 (3H, m), 4,13- 4,00 (1H, m), 3,90 (2H, s), 3,51- 3,36 (3H, m), 3,15 (1H, dd), 3,00 (1H, t), 2,40- 2,21 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,55- 1,42 (2H, m), 1,39 (3H, s), 1,33 (3H, d), 1,02 (3H, t).</p>	527

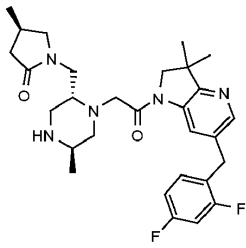
60		Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorophenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	9G + 20A	1	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,36 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,56- 7,44 (3H, m), 7,39- 7,28 (2H, m), 7,28- 7,20 (1 H, m), 7,20- 7,11 (2H, m), 4,68- 4,56 (1H, m), 4,48- 4,30 (2H, m), 4,30- 4,21 (1H, m), 4,18 (2H, d), 4,05- 3,87 (4H, m), 3,45 (1H, dd), 3,40- 3,35 (1H, m), 3,28- 3,17 (2H, m), 3,13 (1H, dd), 2,99 (1H, t), 1,59- 1,51 (3H, m), 1,36 (3H, s), 1,32 (3H, d).	542
61		Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-fluorophenil)metil]-7,7-	9G + 20F	1, purificación por HPLC y a continuación	1H RMN (400 M	543

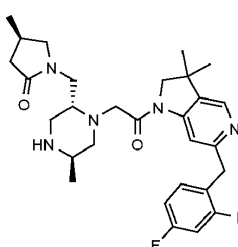


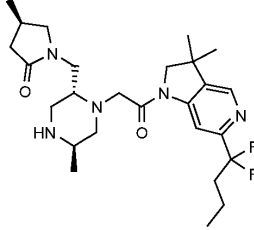
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
		<p>dimetil-5H,6H,7H-pirrol[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>		<p>formación de sal de HCl</p>	<p>H, Me-d3-OD): 7,68 (1 H, s), 7,58-7,46 (3H, m), 7,46-7,35 (2H, m), 7,32-7,14 (3H, m), 4,62 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,42-4,28 (3H, m), 4,28-4,14 (1H, m), 4,14-3,97 (3H, m), 3,97-3,88 (1H, m), 3,44 (2H, d), 3,40-3,35 (1H, m), 3,16 (2H, d), 2,99 (1H, t), 1,59 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,32 (3H, d).</p>	

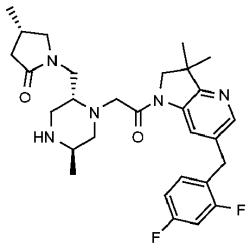
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
68		<p>Diclorhidrato de 6-                      {{{(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-                      difluorobutil)-3,3-                      dimetil-1H,2H,3H-                      pirrolo[3,2-c]piridin-1-                      il]-2-oxoetil}-5-                      metilpiperazin-2-                      il]metil}-5H,6H,7H-                      pirrolo[3,4-b]piridin-5-                      ona</p>	9K + 20D	1	<p>1H                      RMN                      (400 M                      H, Me-                      d3-OD):                      8,63                      (1H, d),                      8,53                      (1H, s),                      8,03-                      7,91                      (2H, m),                      7,33                      (1H,                      dd),                      4,77                      (1H, d),                      4,56                      (1H, d),                      4,34-                      4,21                      (2H, m),                      4,13-                      3,90                      (4H, m),                      3,59-                      3,37                      (3H, m),                      3,18                      (2H, d),                      3,03                      (1H, t),                      2,33-                      2,15                      (2H, m),                      1,62-                      1,38                      (8H, m),                      1,33                      (3H, d),                      1,03                      (3H, t).</p>	527

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
69		<p>Diclorhidrato de (6R)-4-(((2R,5R)-1-(2-(6-(2,4-difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona</p>	9J + 20B	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,61- 8,54 (1H, m), 8,17 (1H, s), 7,53- 7,43 (1H, m), 7,13- 7,01 (2H, m), 4,38 (2H, s), 4,23- 4,05 (5H, m), 4,05- 3,87 (3H, m), 3,81- 3,68 (1H, m), 3,58- 3,45 (2H, m), 3,45- 3,36 (2H, m), 3,32- 3,17 (3H, m), 3,17- 2,98 (2H, m), 1,52 (6H, d), 1,33 (3H, d), 1,22 (3H, d).</p>	542

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
70		<p>Diclorhidrato de (4R)-1-(((2R,5R)-1-(2-(6-((2,4-difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-2-ona [la mezcla epimérica es el ejemplo 29]</p>	9P + 20C	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Me<sub>2</sub>d<sub>3</sub>-OD):  8,80 (1H, s),  8,39 (1H, s),  7,52-7,41 (1H, m),  7,08-6,96 (2H, m),  4,28-4,05 (6H, m),  3,81 (2H, dd),  3,70 (1H, d),  3,63-3,52 (1H, m),  3,52-3,34 (2H, m),  3,30-2,99 (4H, m),  2,38-2,24 (2H, m),  2,03-1,92 (1H, m),  1,60 (6H, d),  1,35 (3H, d),  1,10 (3H, d).</p>	526

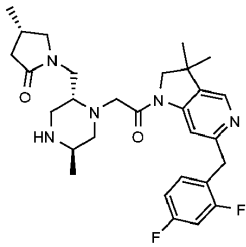
71		<p>Diclorhidrato de (4R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona [mezcla epimérica es el ejemplo 31]</p>	9P + 20B	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,62-8,55 (1H, m), 8,15 (1H, s), 7,55-7,45 (1H, m), 7,14-7,02 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,21-4,13 (1H, m), 4,13-4,10 (1H, m), 4,04 (1H, d), 3,80-3,72 (1H, m), 3,69 (1H, s), 3,63 (1H, dd), 3,52-3,34 (3H, m), 3,25-3,16 (2H, m), 3,14-3,05 (1H, m), 3,05-2,93 (2H, m), 2,32-2,20 (2H, m), 2,02-1,93 (1H, m), 1,52 (6H, d), 1,32 (3H, d), 1,09 (3H, d).</p>	526
72		Diclorhidrato de (4R)-	9P + 20D	1	1H	492

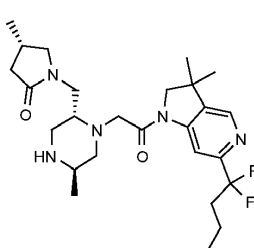
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
		<p>1-[[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-difluorobutyl)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrollo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona [la mezcla epimérica es el ejemplo 37]</p>			<p>RMN (400 MHz, Me<sub>2</sub>d<sub>3</sub>-OD):  8,67 (1H, s),  8,54-8,46 (1H, m),  4,21-4,05 (3H, m),  4,00 (1H, d),  3,83-3,68 (3H, m),  3,50-3,35 (2H, m),  3,28-2,90 (5H, m),  2,42-2,23 (4H, m),  2,08-1,95 (1H, m),  1,62-1,43 (8H, m),  1,33 (3H, d),  1,12 (3H, d),  1,03 (3H, t).</p>	

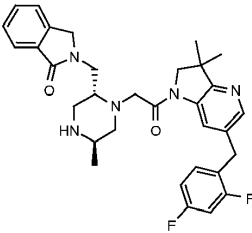
<p>73</p>		<p>Diclorhidrato de (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-(6-((2,4-difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-2-ona [la mezcla epimérica es el ejemplo 29]</p>	<p>9Q + 20C</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,76 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,49-7,39 (1H, m), 7,07-6,95 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,12-4,06 (2H, m), 4,03 (1H, s), 3,95 (1H, d), 3,79-3,69 (1H, m), 3,68-3,68 (1H, m), 3,67-3,61 (1H, m), 3,61-3,52 (1H, m), 3,52-3,41 (1H, m), 3,41-3,35 (1H, m), 3,23-3,12 (2H, m), 3,11-2,91 (2H, m), 2,54-2,41 (2H, m), 1,87-1,77 (1H, m), 1,58 (6H, d), 1,31 (3H, d), 1,01</p>	<p>526</p>
-----------	---	--	-----------------	----------	--	------------

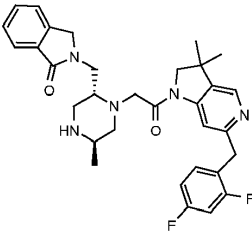
<b>Ejempl o</b>	<b>Estructura</b>	<b>Nombre</b>	<b>Síntesis de derivado de Boc</b>	<b>Procedimient o de desprotecció n de iones</b>	<b>Datos de RMN</b>	<b>Datos de MS MH<sup>+</sup></b>
					(3H, d).	

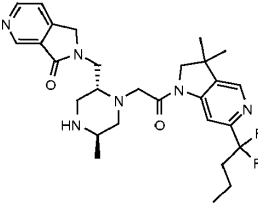


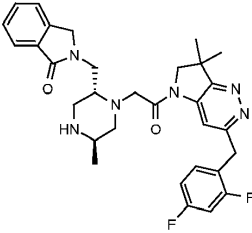
<p>74</p>		<p>Diclorhidrato de (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-(6-((2,4-difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol-3-yl)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-2-ona [la mezcla epimérica es el ejemplo 31]</p>	<p>9Q + 20B</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,62-8,54 (1H, m), 8,15 (1H, s), 7,55-7,44 (1H, m), 7,14-7,01 (2H, m), 4,38 (2H, s), 4,21-4,12 (1H, m), 4,11 (2H, d), 4,02 (1H, d), 3,78-3,67 (2H, m), 3,67-3,64 (1H, m), 3,60-3,54 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,41-3,35 (1H, m), 3,24-3,17 (1H, m), 3,17-3,05 (2H, m), 3,05-2,91 (1H, m), 2,55-2,41 (2H, m), 1,87-1,76 (1H, m), 1,52 (6H, d), 1,31 (3H, d),</p>	<p>526</p>
-----------	---	--	-----------------	----------	--	------------

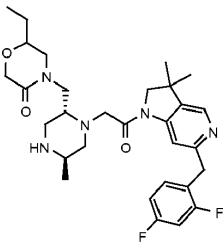
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
75		<p>Diclorhidrato de (4S)-1-(((2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-metilpirrolidin-2-ona [la mezcla epimérica es el ejemplo 37]</p>	9Q + 20D	1	<p>1,02 (3H, d). 1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,68 (1H, s), 8,52 (1H, s), 4,21- 4,13 (3H, m), 4,02 (1H, d), 3,75- 3,64 (2H, m), 3,61 (1H, dd), 3,26- 3,15 (2H, m), 3,09 (1H, dd), 2,97 (1H, t), 2,58- 2,44 (2H, m), 2,41- 2,23 (2H, m), 1,93- 1,80 (1H, m), 1,59- 1,50 (8H, m), 1,33 (3H, d), 1,09 (3H, d), 1,03 (3H, t).</p>	492

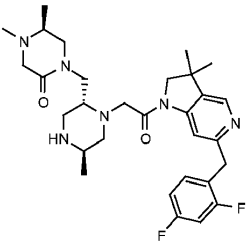
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
76		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	9G + 20C	1, purificación por HPLC y a continuación formación de sal de HCl	<p>1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD):  8,28 (1H, s),  8,21 (1H, s),  7,53 (1H, d),  7,50-7,37 (3H, m),  7,23 (1H, t),  7,11-6,97 (2H, m),  4,70 (1H, d),  4,47 (1H, d),  4,40-4,18 (2H, m),  4,18-3,93 (6H, m),  3,65-3,42 (3H, m),  3,26 (2H, d),  3,17-3,04 (1H, m),  1,64 (3H, s),  1,48 (3H, s),  1,35 (3H, d).</p>	560

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
77		<p>Diclorhidrato de 2- {[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4- difluorofenil)metil]-3,3- dimetil-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-c]piridin-1- il]-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il]metil}-2,3-dihidro-1H- isoindol-1-ona</p>	9G + 20B	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,40 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,58- 7,42 (4H, m), 7,25 (1H, d), 7,16- 7,04 (2H, m), 4,61 (1H, d), 4,50- 4,31 (2H, m), 4,31- 4,17 (3H, m), 4,00 (4H, d), 3,49- 3,37 (3H, m), 3,30- 3,20 (1H, m), 3,16 (1H, d), 3,03 (1H, t), 1,59- 1,50 (3H, m), 1,38 (3H, s), 1,33 (3H, d).</p>	560

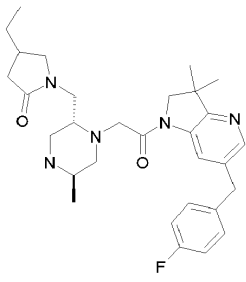
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
78		<p>Diclorhidrato de 2-          {[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-          difluorobutil)-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-c]piridin-1-          il]-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil]-1H,2H,3H-          pirrolo[3,4-c]piridin-3-          ona</p>	9L + 20D	1, a continuación purificación por HPLC, después formación de sal de HCl	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          9,21          (1H, s),          9,01          (1H, d),          8,70          (1H, s),          8,44          (1H, s),          8,37          (1H, d),          4,27          (2H, s),          4,25-          4,11          (3H, m),          3,98-          3,80          (2H, m),          3,76          (1H, t),          3,63-          3,58          (1H, m),          3,57-          3,41          (2H, m),          3,20-          2,99          (2H, m),          2,41-          2,24          (2H, m),          1,62-          1,52          (8H, m),          1,34          (3H, d),          1,04          (3H, t).</p>	527

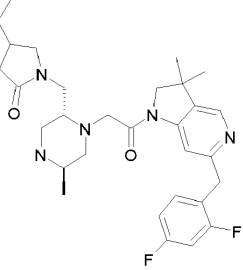
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
79		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	9G + 20G	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,68 (1H, s), 7,58- 7,48 (4H, m), 7,34- 7,24 (1H, m), 7,19- 7,06 (2H, m), 4,69- 4,37 (3H, m), 4,37- 4,27 (2H, m), 4,21 (1H, dd), 4,13- 3,97 (3H, m), 3,97- 3,85 (1H, m), 3,57- 3,35 (3H, m), 3,23- 3,08 (2H, m), 3,00 (1H, t), 1,59 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,32 (3H, d).</p>	561

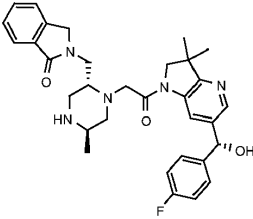
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
80		<p>Diclorhidrato de 4-  {[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-  difluorofenil)metil]-3,3-  dimetil-1H,2H,3H-  pirrolo[3,2-c]piridin-1-  il}-2-oxoetil)-5-  metilpiperazin-2-  il]metil}-(R o S)-6-  etilmorfolin-3-ona [del  epímero de elución  más rápido]</p>	<p>9T + 20B  (aducto  separado  por HPLC  quiral)</p>	<p>1</p>	<p>1H  RMN  (400 M  H, Me-  d3-OD):  8,60  (1H, s),  8,20-  8,12  (1H, m),  7,54-  7,47  (1H, m),  7,10-  7,05  (2H, m),  4,40  (2H, s),  4,28  (1H, s),  4,21-  4,10  (3H, m),  3,99  (1H, d),  3,89  (1H, s),  3,68-  3,59  (3H, m),  3,52-  3,35  (5H, m),  3,29-  3,14  (3H, m),  1,58  (2H, t),  1,53  (6H, s),  1,36  (3H, d),  1,00  (3H, t).</p>	<p>556</p>

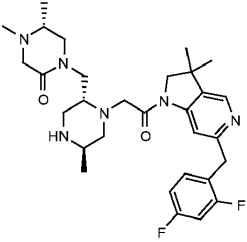
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
81		<p>Diclorhidrato de (5S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,5-dimetilpiperazin-2-ona</p>	9R + 20B	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,61- 8,54 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,55- 7,45 (1H, m), 7,14- 7,02 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,28- 4,14 (3H, m), 4,04 (2H, d), 4,00- 3,72 (6H, m), 3,66- 3,40 (3H, m), 3,07 (3H, d), 2,97 (3H, s), 1,53 (6H, s), 1,50 (3H, d), 1,33 (3H, d).</p>	555

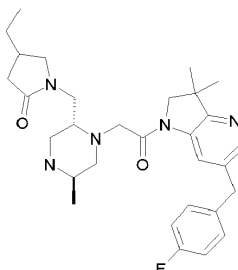


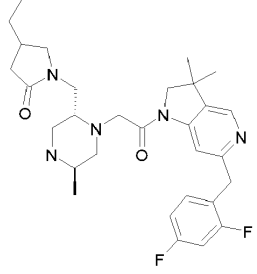
<p>82</p>		<p>Diclorhidrato de (4R o 4S)-4-etil-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona [la mezcla epimérica es el ejemplo 41]</p>	<p>9V + 20 [del precursor de elución más lento]</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M H, Me-d3-OD): 8,78 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,34 (2H, dd), 7,15-7,04 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,18-3,98 (4H, m), 3,77 (2H, dd), 3,67-3,61 (1H, m), 3,56-3,44 (1H, m), 3,40 (1H, dd), 3,29-3,23 (2H, m), 3,19-3,12 (1H, m), 3,12-3,02 (2H, m), 2,26 (1H, dd), 2,17-1,97 (2H, m), 1,60 (6H, d), 1,50-1,40 (2H, m), 1,33 (3H, d), 0,89 (3H, t).</p>	<p>522</p>
<p>83</p>		<p>Diclorhidrato de (4R o 4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-</p>	<p>9V + 20B [del precursor</p>	<p>1</p>	<p>1H RMN (400 M</p>	<p>540</p>

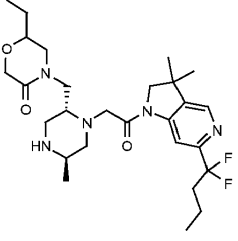
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
		<p>difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-etilpirrolidin-2-ona</p>	<p>de elución más rápido]</p>		<p>H, Me-d3-OD): 8,62-8,55 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,55-7,44 (1H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,15-3,97 (4H, m), 3,79-3,73 (2H, m), 3,64 (1H, dd), 3,53-3,46 (1H, m), 3,39-3,35 (1H, m), 3,26-3,18 (2H, m), 3,14-2,94 (3H, m), 2,26 (1H, dd), 2,12-1,98 (2H, m), 1,52 (6H, s), 1,47 (2H, d), 1,32 (3H, d), 0,90 (3H, t).</p>	

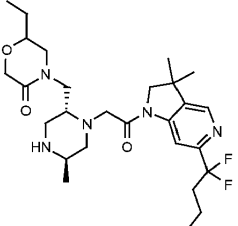
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
84		<p>Diclorhidrato de 2-                      {[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(R)-                      (4-                      fluorofenil)(hidroxi)metil-                      ]-3,3-dimetil-                      1H,2H,3H-pirroló[3,2-                      b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-                      5-metilpiperazin-2-                      il]metil}-2,3-dihidro-1H-                      isoindol-1-ona</p>	9G + 20J	1	<p>1H                      RMN                      (400 M                      H, Me-                      d3-OD):                      8,59                      (1H, s),                      8,28                      (1H, s),                      7,59                      (1H, d),                      7,48                      (2H,                      dd),                      7,44-                      7,32                      (2H, m),                      7,27                      (1H, t),                      7,22-                      7,11                      (2H, m),                      5,90                      (1H, s),                      4,68                      (1H, d),                      4,47 (1                      H, d),                      4,37-                      4,19                      (2H, m),                      4,15-                      4,02                      (3H, m),                      3,98                      (1H, d),                      3,60-                      3,44                      (3H, m),                      3,30-                      3,20                      (2H, m),                      3,20-                      3,04                      (1H, m),                      1,61                      (3H, s),                      1,49                      (3H, s),                      1,35                      (3H, d).</p>	558

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
85		<p>Diclorhidrato de (5R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,5-dimetilpiperazin-2-ona</p>	9X + 20B	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,57 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,56- 7,44 (1H, m), 7,14- 7,01 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,35- 3,52 (15H, m), 3,03 (1H, t), 2,96 (3H, s), 1,63- 1,46 (9H, m), 1,35 (3H, d).</p>	555

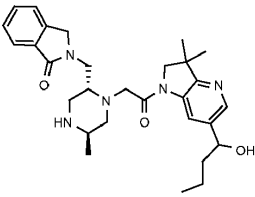
<p>86</p>		<p>Diclorhidrato de (4R o 4S)-4-etil-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1 H,2H,3H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona [la mezcla epimérica es el ejemplo 41]</p>	<p>9W + 20 [del precursor de elución más lento]</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,79 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,34 (2H, dd), 7,16-7,04 (2H, m), 4,23-4,18 (3H, m), 4,17-4,12 (3H, m), 3,84-3,71 (2H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 3,48-3,39 (2H, m), 3,38-3,34 (1H, m), 3,25-3,16 (2H, m), 3,10 (1H, t), 2,46 (1H, dd), 2,39-2,25 (1H, m), 1,91 (1H, dd), 1,63-1,59 (6H, m), 1,50-1,37 (2H, m), 1,34 (3H, d), 0,89 (3H, t).</p>	<p>522</p>
<p>87</p>		<p>Diclorhidrato de (4R o 4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-</p>	<p>9W + 20B [del</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H RMN</p>	<p>540</p>

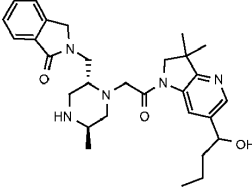
		<p>{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrololo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil}-4-etilpirrolidin-2-ona</p>	<p>precursor de elución más lento]</p>		<p>(400 M H, Me-d3-OD): 8,62-8,55 (1H, m), 8,20-8,12 (1H, m), 7,55-7,44 (1H, m), 7,14-7,01 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,27-4,01 (4H, m), 3,82-3,61 (3H, m), 3,61-3,44 (2H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,28-3,15 (2H, m), 3,15-2,96 (2H, m), 2,46 (1H, dd), 2,38-2,25 (1H, m), 1,89 (1H, dd), 1,52 (6H, dd), 1,44-1,36 (2H, m), 1,36-1,27 (3H, m), 1,00-0,86 (3H, m).</p>	
<p>88</p>		<p>Diclorhidrato de 4-[[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-</p>	<p>9T + 20D</p>	<p>1, a continuación HPLC<sup>b</sup> quiral,</p>	<p>1H RMN (400 M</p>	<p>522</p>

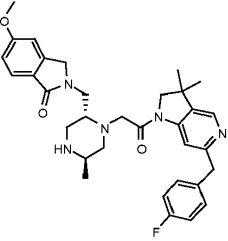
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
		<p>dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil)-(R o S)-6-etilmorfolin-3-ona [elución más rápida]</p>		<p>después formación de sal de HCl</p>	<p>H, Me-d3-OD): 8,60 (1H, s), 8,45 (1H, s), 4,17 (1H, s), 4,15- 4,09 (2H, m), 4,04 (1H, d), 4,02- 3,89 (3H, m), 3,86- 3,73 (1H, m), 3,69- 3,54 (1H, m), 3,47- 3,34 (4H, m), 3,30- 3,24 (1H, m), 3,22- 3,16 (1H, m), 3,13- 3,05 (1H, m), 2,97 (1 H, t), 2,40- 2,25 (2H, m), 1,63- 1,50 (10H, m), 1,33 (3H, d), 1,04- 0,96 (6H, m).</p>	

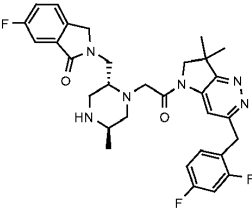
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
89		<p>Diclorhidrato de 4-          {[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil}-(R o S)-6-etilmorfolin-3-ona          [elución más lenta]</p>	9T + 20D	1, a continuación HPLC <sup>b</sup> quiral, después formación de sal de HCl	<p>1H          RMN          (400 M          H,          DMSO-          d6):          7,65          (1H, s),          7,52          (1H, s),          3,28          (1H, d),          3,22          (1H, d),          3,20-          3,11          (3H, m),          3,08          (1H, d),          3,03-          2,94          (1H, m),          2,91-          2,83          (1H, m),          2,64          (1H, d),          2,62-          2,53          (3H, m),          2,52-          2,47          (2H, m),          2,38-          2,24          (2H, m),          2,17-          2,02          (1H, m),          1,56-          1,33          (2H, m),          0,80-          0,61          (10H,          m),          0,56-          0,50          (3H, m),          0,16          (6H, t).</p>	522

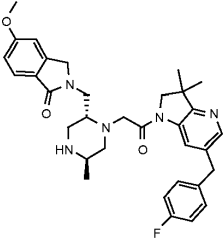


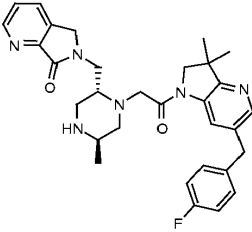
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
90		<p>Diclorhidrato de 2-          {[{(2R,5R)-1-{2-[6-(1-          hidroxibutil)-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il]-2-oxoetil}-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-2,3-dihidro-1H-          isoindol-1-ona</p>	<p>Véase la          preparació          n 38, del          isómero          de elución          más          rápido 38A</p>	<p>1</p>	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,37          (1H, s),          8,23-          8,16          (1H, m),          7,55          (2H, t),          7,45 (1          H, t),          7,22 (1          H, t),          4,76          (1H, d),          4,47          (1H, d),          4,34-          4,22          (2H, m),          4,10-          3,97          (3H, m),          3,92          (1H, d),          3,68          (2H, s),          3,52-          3,36          (3H, m),          3,21-          3,11          (1H, m),          3,01          (1H, t),          1,70-          1,58          (5H, m),          1,55-          1,41          (5H, m),          1,33          (3H, d),          1,01          (3H, t).</p>	<p>506</p>

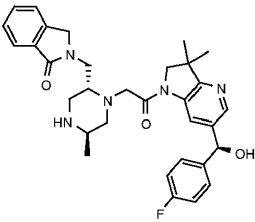
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
91		<p>Diclorhidrato de 2-          {[ (2R,5R)-1-{2-[6-(1-          hidroxibutil)-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il]-2-oxoetil}-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-2,3-dihidro-1H-          isoindol-1-ona</p>	<p>Véase la          preparación          n 38, del          isómero          de elución          más lento          38B</p>	<p>1</p>	<p><sup>1</sup>H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,58          (1H, s),          8,22          (1H, s),          7,56          (2H,          dd),          7,45          (1H, t),          7,26          (1H, t),          4,80-          4,69          (2H, m),          4,49          (1H, d),          4,33-          4,20          (2H, m),          4,09-          3,91          (4H, m),          3,54-          3,37          (3H, m),          3,23-          3,13          (1H, m),          3,04 (1          H, t),          1,70-          1,57          (5H, m),          1,55-          1,41          (5H, m),          1,33          (4H, d),          1,02          (3H, t).</p>	<p>506</p>

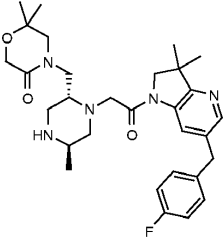
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
92		Diclorhidrato de 2- {{{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4- fluorofenil)metil]-3,3- dimetil-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-c]piridin-1- il]-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il)metil}-5-metoxi-2,3- dihidro-1H-isoindol-1- ona	9Y + 20A	1, purificación por HPLC, a continuación formación de sal de HCl	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,05 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,26- 7,16 (2H, m), 7,07- 6,97 (3H, m), 6,69 (1H, d), 4,62 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,26- 4,09 (2H, m), 4,09- 3,86 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,78- 3,72 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,30- 3,12 (3H, m), 3,03 (1H, dd), 2,88 (1H, t), 1,44 (3H, s), 1,29- 1,22 (6H, m).	572

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
93		<p>Diclorhidrato de 2-          {[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-          difluorofenil)metil]-7,7-          dimetil-5H,6H,7H-          pirrolo[3,2-c]piridazin-          5-il]-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil]-6-fluoro-2,3-          dihidro-1H-isoindol-1-          ona</p>	9Z + 20G	1	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          7,82          (1H, s),          7,61-          7,48          (2H, m),          7,38-          7,24          (2H, m),          7,18-          7,04          (2H, m),          4,62          (1H, d),          4,50          (1H, d),          4,39          (2H, s),          4,32          (1H, d),          4,23-          4,03          (3H, m),          3,94-          3,81          (1H, m),          3,55          (1H,          dd),          3,51-          3,37          (2H, m),          3,22-          3,10          (2H, m),          3,09-          2,97          (1H, m),          1,60          (3H, s),          1,49          (3H, s),          1,32          (3H, d).</p>	579

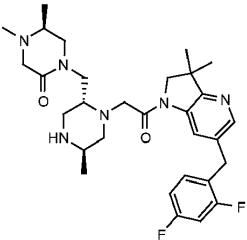
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
94		<p>Diclorhidrato de 2-          {[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-          fluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il]-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-5-metoxi-2,3-          dihidro-1H-isoindol-1-          ona</p>	9Y + 20	1	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,11          (2H, s),          7,41          (1H, d),          7,33-          7,23          (2H, m),          7,16-          7,05          (3H, m),          6,74          (1H, d),          dd),          4,64          (1H, d),          4,37          (1H, d),          4,30-          4,12          (2H, m),          4,11-          3,89          (6H, m),          3,89-          3,77          (4H, m),          3,46-          3,38          (1H, m),          3,29-          3,19          (2H, m),          3,10          (1H, dd),          2,96          (1H, t),          1,60          (3H, s),          1,41          (3H, s),          1,31          (3H, d).</p>	572

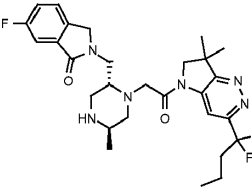
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
95		<p>Diclorhidrato de 6-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona</p>	9AA + 20	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,37 (1H, d), 8,19 (2H, d), 7,95 (1H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,32 (2H, dd), 7,19- 7,08 (2H, m), 4,71 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,35- 4,20 (2H, m), 4,14- 4,04 (2H, m), 4,04- 3,84 (4H, m), 3,50- 3,44 (2H, m), 3,44- 3,36 (1H, m), 3,27- 3,18 (1H, m), 3,18- 3,10 (1H, m), 3,03 (1H, t), 1,70 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,32 (3H, d).</p>	543

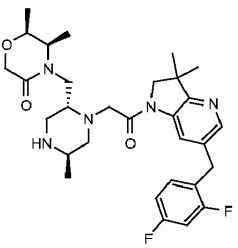
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
96		<p>2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-Fluorofenil}(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	9G + 20K	1, a continuación purificación por HPLC	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,12 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,43 (2H, dd), 7,37- 7,26 (1H, m), 7,22 (2H, t), 7,17- 7,06 (2H, m), 5,72 (1H, s), 4,67 (1 H, d), 4,38 (1 H, d), 4,09 (1H, dd), 3,90- 3,64 (4H, m), 3,54- 3,43 (1H, m), 2,97 (1H, dd), 2,92- 2,77 (2H, m), 2,77- 2,57 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,05 (3H, d).</p>	558

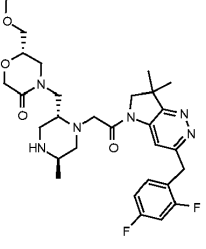
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
97		<p>Diclorhidrato de 4-[[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil}-6,6-dimetilmorfolin-3-ona</p>	9BB + 20	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,77 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,32 (2H, dd), 7,15- 7,04 (2H, m), 4,19 (2H, s), 4,17- 4,06 (3H, m), 4,06- 3,93 (3H, m), 3,93- 3,84 (1H, m), 3,68- 3,60 (1H, m), 3,48- 3,35 (4H, m), 3,28 (1H, d), 3,20 (1 H, dd), 3,09- 2,95 (2H, m), 1,59 (6H, d), 1,34- 1,28 (6H, m), 1,26 (3H, s).</p>	538

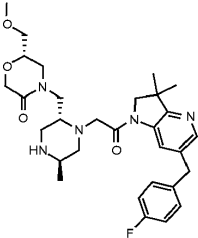


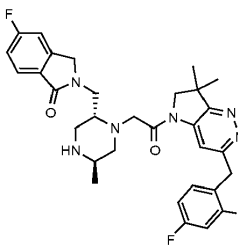
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
98		<p>Diclorhidrato de (5S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[[2,4-difluorofenil]metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,5-dimetilpiperazin-2-ona</p>	9R + 20C	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,85 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,53- 7,40 (1H, m), 7,08- 6,95 (2H, m), 4,46- 3,59 (17H, m), 3,59- 3,41 (1H, m), 3,30- 3,12 (1H, m), 2,97 (3H, s), 1,63 (6H, s), 1,51 (3H, d), 1,37 (3H, d).</p>	555

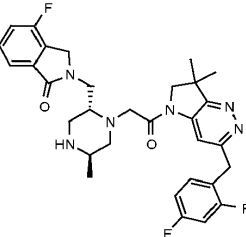
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
99		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-{2-[3-(1,1-difluorobutyl)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil]-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	9Z + 20H	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,79 (1H, s), 7,54 (1 H, dd), 7,25- 7,12 (2H, m), 4,69 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,39- 4,18 (2H, m), 4,10- 3,92 (4H, m), 3,53- 3,38 (3H, m), 3,28- 3,14 (2H, m), 3,03 (1H, t), 2,42- 2,24 (2H, m), 1,60 (3H, s), 1,57- 1,48 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,34 (3H, d), 1,03 (3H, t).</p>	545

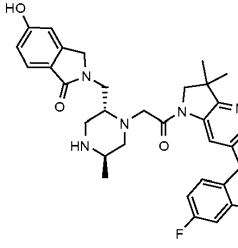
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
100		<p>Diclorhidrato de (5R,6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5,6-dimetilmorfolin-3-ona</p>	9CC + 20C	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,79 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,52- 7,40 (1H, m), 7,08- 6,95 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,35- 4,27 (1H, m), 4,26- 4,14 (4H, m), 4,12- 3,92 (4H, m), 3,83- 3,67 (1H, m), 3,62- 3,46 (3H, m), 3,19 (1H, dd), 1,62 (6H, d), 1,39 (3H, d), 1,22 (6H, dd).</p>	556

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
101		<p>Diclorhidrato de (6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-(3-(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrol[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-(metoximetil)morfolin-3-ona</p>	9DD + 20G	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,19 (1H, s), 7,61- 7,48 (1H, m), 7,16- 7,02 (2H, m), 4,48 (2H, s), 4,33- 4,10 (5H, m), 4,10- 3,91 (3H, m), 3,77- 3,69 (1H, m), 3,58- 3,46 (5H, m), 3,46- 3,40 (2H, m), 3,40- 3,35 (3H, m), 3,31- 3,24 (1H, m), 3,12- 3,00 (2H, m), 1,57 (6H, d), 1,33 (3H, d).</p>	573

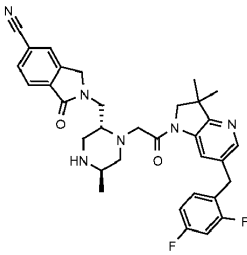
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
102		<p>Diclorhidrato de (6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-(metoximetil)morfolin-3-ona</p>	9DD + 20	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,83 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,34 (2H, dd), 7,15- 7,04 (2H, m), 4,23- 4,17 (5H, m), 4,17- 4,10 (2H, m), 4,07- 3,98 (3H, m), 3,94- 3,82 (1H, m), 3,66- 3,57 (2H, m), 3,57- 3,53 (1H, m), 3,53- 3,45 (4H, m), 3,38 (4H, s), 3,19 (2H, c), 1,61 (6H, d), 1,36 (3H, d).</p>	554

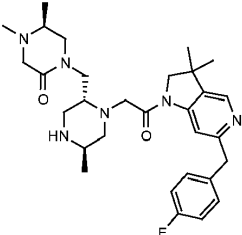
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
103		<p>Diclorhidrato de 2- {[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4- difluorofenil)metil]-7,7- dimetil-5H,6H,7H- pirrolo[3,2-c]piridazin- 5-il)-2-oxoetil}-5- metilpiperazin-2- il]metil}-5-fluoro-2,3- dihidro-1H-isoindol-1- ona</p>	9EE + 20G	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,84 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 7,59- 7,47 (1H, m), 7,34 (1H, dd), 7,17- 7,04 (3H, m), 4,63 (1H, d), 4,56- 4,41 (1H, m), 4,38 (2H, s), 4,31 (1H, d), 4,22- 4,00 (4H, m), 3,91- 3,79 (1H, m), 3,54- 3,47 (1H, m), 3,47- 3,36 (2H, m), 3,19- 3,06 (2H, m), 3,00 (1H, t), 1,58 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,31 (3H, d).</p>	579

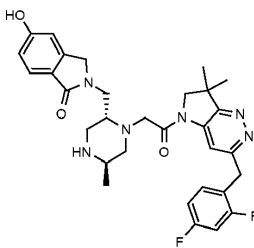
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
104		<p>Diclorhidrato de 2-          {[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-          difluorofenil)metil]-7,7-          dimetil-5H,6H,7H-          pirrolo[3,2-c]piridazin-          5-il)-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-4-fluoro-2,3-          dihidro-1H-isoindol-1-          ona</p>	9FF + 20G	1	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          7,83          (1H, s),          7,57-          7,47          (1H, m),          7,47-          7,36          (2H, m),          7,36-          7,28          (1H, m),          7,17-          7,04          (2H, m),          4,69          (1H, d),          4,57          (1H, d),          4,45-          4,32          (2H, m),          4,27          (1H, d),          4,21-          4,01          (4H, m),          3,88-          3,76          (1H, m),          3,56          (1H,          dd),          3,51-          3,36          (2H, m),          3,19-          2,95          (3H, m),          1,58          (3H, s),          1,49          (3H, s),          1,31          (3H, d).</p>	579

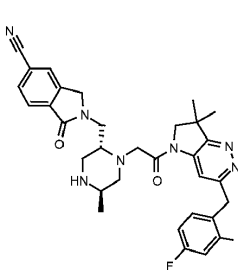
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
105		<p>Diclorhidrato de 2-          {[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-          difluorofenil)metil]-3,3-          dimetil-1H,2H,3H-          pirrolo[3,2-b]piridin-1-          il)-2-oxoetil}-5-          metilpiperazin-2-          il]metil}-5-hidroxi-2,3-          dihidro-1H-isoindol-1-          ona</p>	45 + 20C	1	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          8,16          (2H, d),          7,49-          7,36          (1H, m),          7,30          (1H, d),          7,08-          6,96          (2H, m),          6,94          (1H, s),          6,54          (1H,          dd),          4,65-          4,53          (1H, m),          4,34 (1          H, d),          4,32-          4,18          (2H, m),          4,18-          3,99          (4H, m),          3,96          (2H, s),          3,88          (1H, d),          3,49-          3,36          (2H, m),          3,14          (1H,          dd),          3,00 (1          H, t),          1,64          (3H, s),          1,43          (3H, s),          1,33          (3H, d).</p>	576

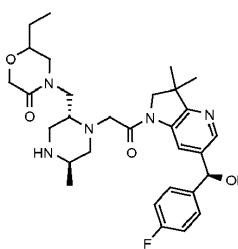


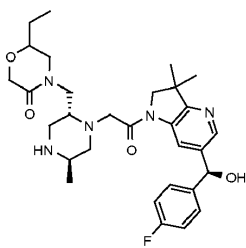
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
106		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol-3-ilo]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo]</p>	50A + 20C	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,43-8,35 (1H, m), 8,28 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,49-7,38 (1H, m), 7,08-6,98 (2H, m), 4,78 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,28-4,18 (2H, m), 4,18-4,11 (2H, m), 4,08-3,95 (4H, m), 3,62-3,41 (3H, m), 3,22 (2H, d), 3,08 (1H, t), 1,61 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,33 (3H, d).</p>	585

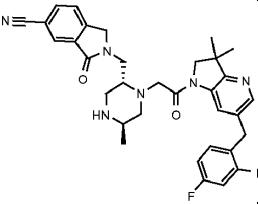
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
107		<p>Diclorhidrato de (5S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,5-dimetilpiperazin-2-ona</p>	9R + 20A	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,55 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,38 (2H, dd), 7,20- 7,09 (2H, m), 4,36 (2H, s), 4,24- 3,69 (12H, m), 3,67- 3,58 (1H, m), 3,53 (1H, d), 3,29- 3,17 (1H, m), 3,07 (1H, s), 2,99 (1H, d), 2,97- 2,90 (3H, m), 1,53 (6H, s), 1,50 (3H, d), 1,32 (3H, d).</p>	537

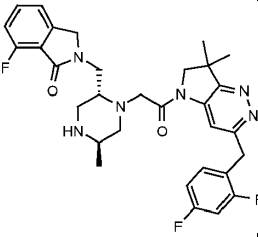
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
108		<p>Diclorhidrato de 2-          {[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-          difluorofenil)metil]-7,7-          dimetil-5H,6H,7H-          pirrolo[3,2-c]piridazin-          5-il)-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil)-5-hidroxi-2,3-          dihidro-1H-isoindol-1-          ona</p>	45 + 20G	1	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          7,72          (1H, s),          7,63-          7,49          (1H, m),          7,35          (1H, d),          7,08          (2H, t),          6,99 (1          H, s),          6,67          (1H,          dd),          4,68-          4,48          (2H, m),          4,48-          4,31          (4H, m),          4,31-          4,20          (2H, m),          4,20-          4,01          (3H, m),          3,57          (2H, d),          3,48          (1H, d),          3,18          (1H, t),          1,62          (3H, s),          1,45          (3H, s),          1,37          (3H, d).</p>	577

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
109		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo</p>	50A + 20G	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,01 (1H, s), 7,98- 7,89 (1H, m), 7,79 (2H, s), 7,59- 7,49 (1H, m), 7,17- 7,04 (2H, m), 4,73 (1H, d), 4,67- 4,57 (1H, m), 4,43 (2H, s), 4,25 (1H, d), 4,21- 4,04 (4H, m), 3,87- 3,76 (1H, m), 3,69- 3,61 (1H, m), 3,51- 3,37 (2H, m), 3,16 (1H, dd), 3,11- 2,97 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,31 (3H, d).</p>	586

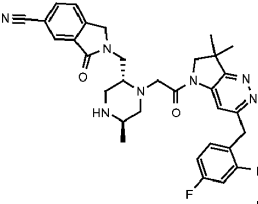
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
110		<p>Diclorhidrato de (R o S)-6-etil-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil}morfolin-3-ona [del precursor de elución más rápido]</p>	51A + 20K	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,89 (1H, s), 8,47 (1H, s), 7,48 (2H, dd), 7,18- 7,07 (2H, m), 6,00 (1H, s), 4,23- 4,03 (5H, m), 4,03- 3,88 (2H, m), 3,88- 3,77 (1H, m), 3,70- 3,58 (1H, m), 3,58- 3,50 (1H, m), 3,48- 3,36 (3H, m), 3,30- 3,19 (2H, m), 3,19- 3,04 (2H, m), 1,65- 1,49 (8H, m), 1,34 (3H, d), 0,99 (3H, t).</p>	554

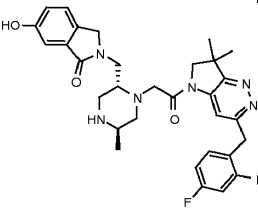
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
111		<p>Diclorhidrato de (R o S)-6-etil-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil}morfolin-3-ona [del precursor de elución más lento]</p>	51B + 20K	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>): 8,89 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,48 (2H, dd), 7,18-7,07 (2H, m), 5,98 (1H, s), 4,20-3,91 (7H, m), 3,80-3,71 (1H, m), 3,71-3,63 (1H, m), 3,50-3,44 (1H, m), 3,42-3,36 (3H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 3,14-2,96 (2H, m), 1,59 (6H, d), 1,57-1,49 (2H, m), 1,33 (3H, d), 0,98 (3H, t).</p>	554

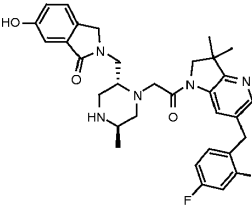
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
112		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo</p>	50 + 20C	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,42 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,82- 7,72 (1H, m), 7,51- 7,39 (1H, m), 7,10- 6,95 (2H, m), 4,83- 4,74 (1H, m), 4,66 (1H, d), 4,39 (1 H, d), 4,34- 4,01 (9H, m), 3,72- 3,52 (3H, m), 3,24 (1H, c), 1,68 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,42- 1,32 (3H, m).</p>	585

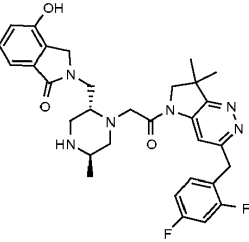
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
113		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	9GG + 20G	1, purificación por HPLC y a continuación formación de sal de HCl	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,54- 7,37 (3H, m), 7,28 (1 H, d), 7,13- 6,98 (2H, m), 6,91 (1H, t), 4,70- 4,57 (1H, m), 4,46 (1H, d), 4,33- 4,11 (4H, m), 4,05- 3,84 (4H, m), 3,47- 3,36 (3H, m), 3,22- 3,05 (2H, m), 3,04- 2,90 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,31 (3H, d).</p>	579

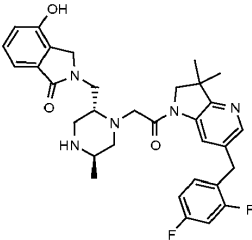


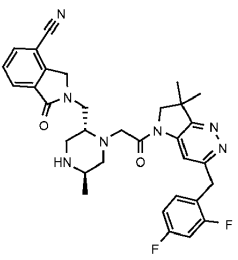
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
114		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo</p>	50 + 20G	1	<p><sup>1</sup>H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,05- 7,87 (3H, m), 7,78 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,18- 7,04 (2H, m), 4,79 (1H, d), 4,69 (1H, d), 4,56- 4,31 (3H, m), 4,31- 4,06 (4H, m), 3,91 (1H, s), 3,72 (1 H, dd), 3,60- 3,42 (2H, m), 3,27 (1H, dd), 3,21- 3,07 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,33 (3H, d).</p>	586

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
115		<p>Diclorhidrato de 2-          {[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-          difluorofenil)metil]-7,7-          dimetil-5H,6H,7H-          pirrolo[3,2-c]piridazin-          5-il]-2-oxoetil)-5-          metilpiperazin-2-          il]metil]-6-hidroxi-2,3-          dihidro-1H-isoindol-1-          ona</p>	45A + 20G	1	<p>1H          RMN          (400 M          H, Me-          d3-OD):          7,58-          7,47          (2H, m),          7,29 (1          H, d),          7,18-          7,05          (2H, m),          6,90          (1H,          dd),          6,81          (1H, d),          4,54-          4,34          (2H, m),          4,34-          4,16          (4H, m),          4,12-          3,87          (4H, m),          3,27-          3,17          (1H, m),          3,17-          3,05          (1H, m),          2,97 (1          H, t),          1,65          (3H, s),          1,41          (3H, s),          1,31          (3H, d).</p>	577

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
116		<p>Diclorhidrato de 2- {[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4- difluorofenil)metil]-3,3- dimetil-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-b]piridin-1- il]-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il]metil}-6-hidroxi-2,3- dihidro-1H-isoindol-1- ona</p>	45A + 20C	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,20 (2H, d), 7,45 (1H, c), 7,22 (1H, d), 7,09- 6,99 (2H, m), 6,88- 6,74 (2H, m), 4,56 (1H, d), 4,42- 4,20 (3H, m), 4,20- 4,05 (3H, m), 3,97 (3H, s), 3,57- 3,43 (2H, m), 3,20 (1H, d), 3,06 (1H, t), 1,68 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,34 (3H, d).</p>	576

Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
117		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	45B + 20G	1	<p>1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 7,63 (1H, s), 7,57- 7,45 (1H, m), 7,15- 7,05 (3H, m), 7,02 (1H, d), 6,94 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,45- 4,29 (4H, m), 4,29- 4,16 (1H, m), 4,09- 3,91 (4H, m), 3,51- 3,36 (3H, m), 3,26- 3,07 (2H, m), 2,99 (1H, t), 1,60 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,32 (3H, d).</p>	577

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimiento de desprotección de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
118		<p>Diclorhidrato de 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	45B + 20C	1	<p>1H RMN (400 MHz, Me<sub>2</sub>d<sub>3</sub>-OD):  8,18 (2H, d),  7,47-7,36 (1H, m),  7,07-6,94 (4H, m),  6,86 (1H, d),  4,65 (1H, d),  4,40-4,19 (3H, m),  4,19-4,07 (2H, m),  4,07-3,84 (4H, m),  3,53-3,38 (3H, m),  3,20-3,09 (1H, m),  3,02 (1H, t),  1,63 (3H, s),  1,43 (3H, s),  1,33 (3H, d).</p>	576

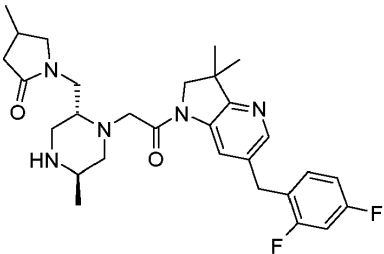
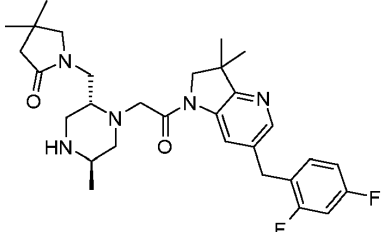
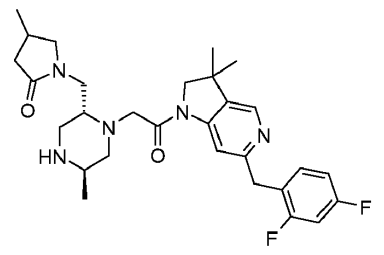
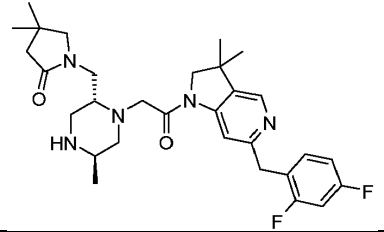
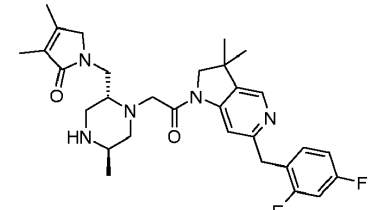
Ejempl o	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado de Boc	Procedimient o de desprotecció n de iones	Datos de RMN	Datos de MS MH <sup>+</sup>
119		Diclorhidrato de 2- {[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4- difluorofenil)metil]-7,7- dimetil-5H,6H,7H- pirrolo[3,2-c]piridazin- 5-il}-2-oxoetil)-5- metilpiperazin-2- il]metil}-1-oxo-2,3- dihidro-1H-isoindol-4- carbonitrilo	50B + 20G	1	1H RMN (400 M H, Me- d3-OD): 8,05- 7,89 (3H, m), 7,65 (1 H, t), 7,60- 7,48 (1H, m), 7,16- 7,03 (2H, m), 4,75 (1H, d), 4,50- 4,35 (2H, m), 4,22 (4H, d), 4,18- 4,06 (2H, m), 3,83- 3,68 (2H, m), 3,46 (2H, dd), 3,20 (1H, dd), 3,13- 2,94 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,31 (3H, d).	586
<sup>a</sup> Columna de intercambio iónico Strata NH <sub>2</sub> (55 uM, 70A) <sup>b</sup> Chiralpak IC, 70/30 de heptano - EtOH + dietilamina al 0,1 %						

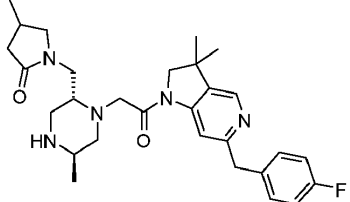
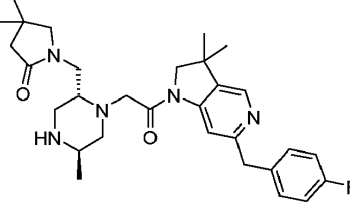
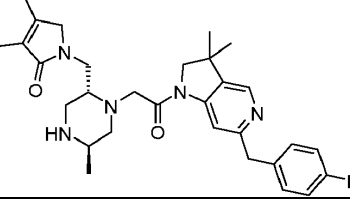
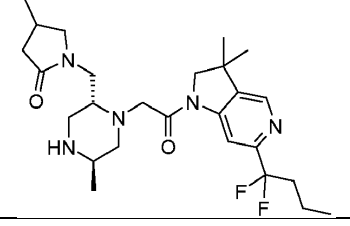
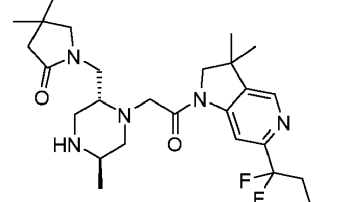
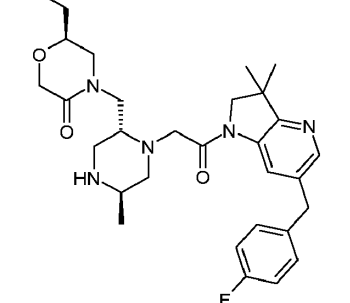
**Ejemplos 29 - 68**

Los siguientes compuestos se pueden preparar usando los procedimientos descritos en esta invención.

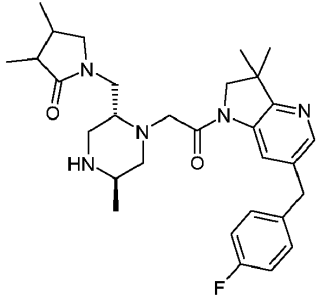
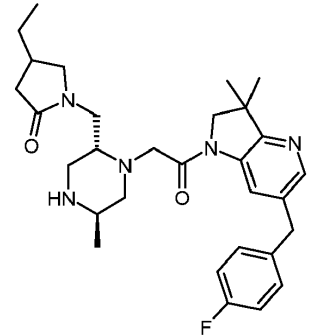
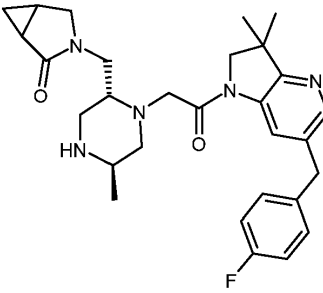
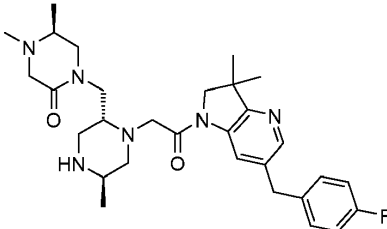
5

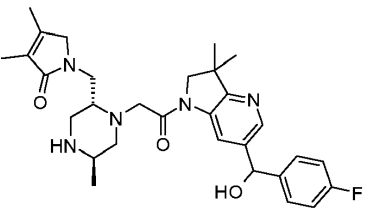
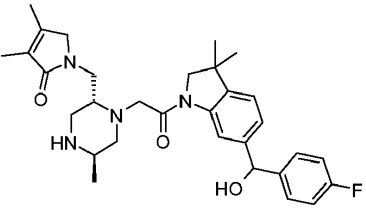
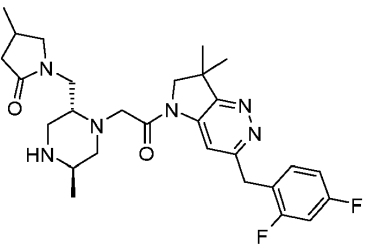
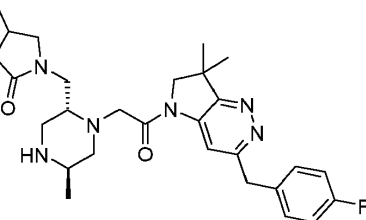
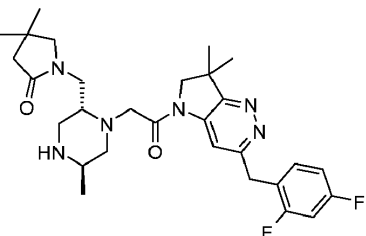
En particular, la Preparación 21 podría usarse usando los intermedios apropiados. Los intermedios requeridos están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar usando procedimientos análogos a los descritos en esta invención.

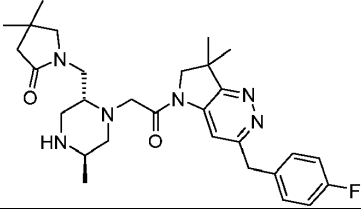
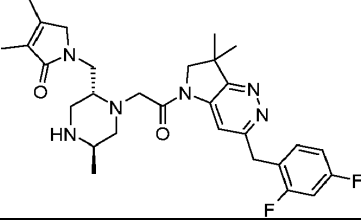
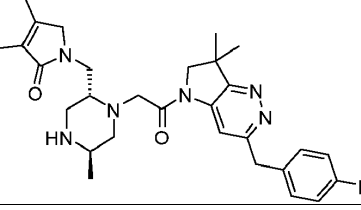
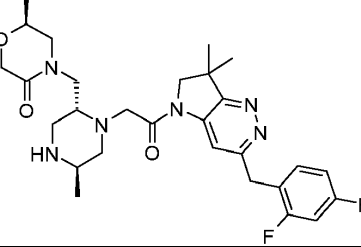
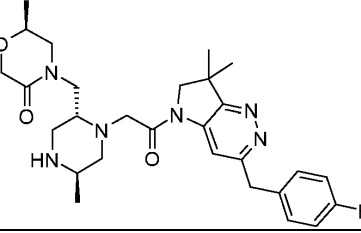
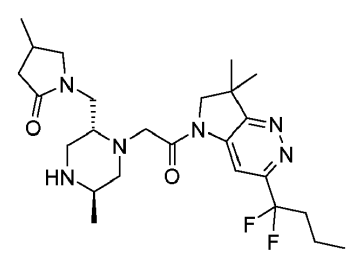
Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
29		<p>(4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p> <p>y</p> <p>(4R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p>
30		<p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p>
31		<p>(4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p> <p>y</p> <p>4R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p>
32		<p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p>
33		<p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1 H-pirrol-2-ona</p>

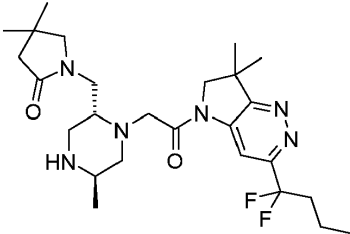
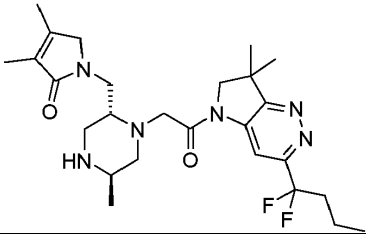
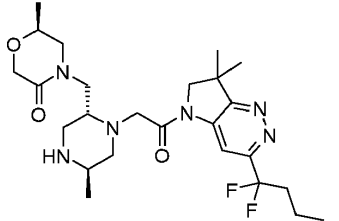
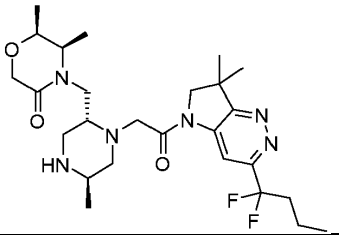
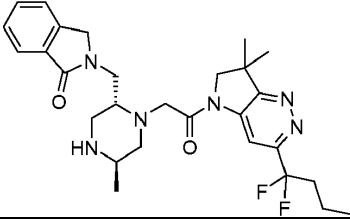
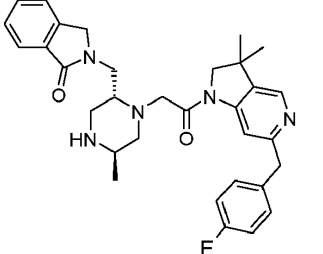
Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
34		<p>(4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p> <p>y</p> <p>(4R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p>
35		<p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p>
36		<p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1 H-pirrol-2-ona</p>
37		<p>(4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1 H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p> <p>Y</p> <p>(4R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1 H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p>
38		<p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1 H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p>
39		<p>(6S)-6-Etil-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]morfolin-3-ona</p>

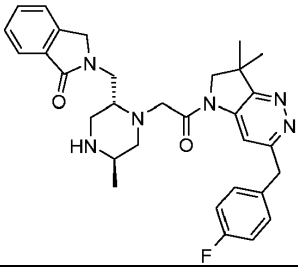
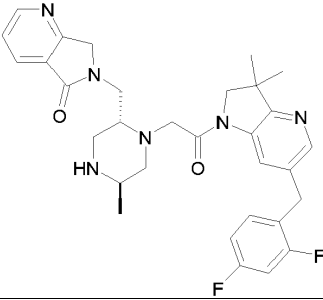
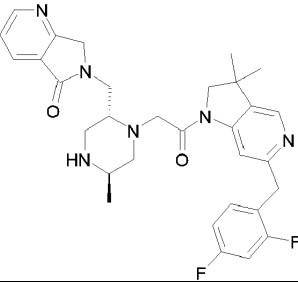
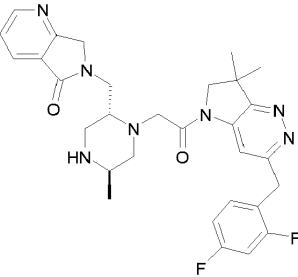
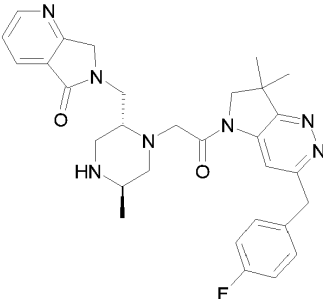


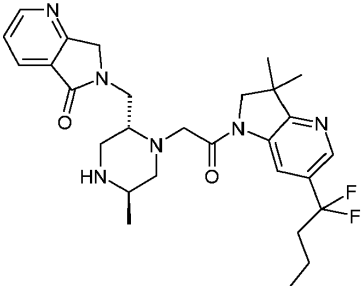
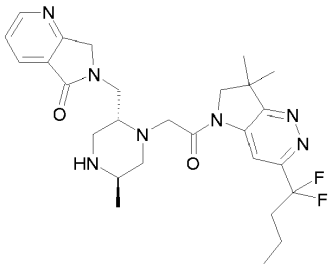
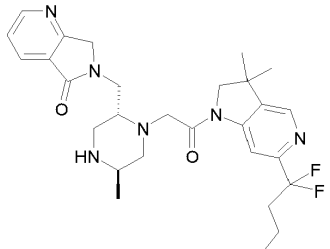
Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
40		<p>(3R,4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p> <p>y</p> <p>1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p>
41		<p>(4S)-4-Etil-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona</p> <p>y</p> <p>(4R)-4-Etil-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona</p>
42		<p>(1R,5S)-3-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona</p> <p>y</p> <p>(1S,5R)-3-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona</p>
43		<p>(5S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,5-dimetilpiperazin-2-ona</p>

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
44		<p>1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(R)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol-2-il})metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona</p> <p>y</p> <p>1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(S)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol-2-il})metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona</p>
45		<p>1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(S)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il})-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona</p> <p>y</p> <p>1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(R)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il})-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona</p>
46		<p>(4S)-1-[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrol-2-il})-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p> <p>y</p> <p>(4R)-1-[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrol-2-il})-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p>
47		<p>(4S)-1-[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrol-2-il})-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p> <p>y</p> <p>(4R)-1-[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrol-2-il})-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona</p>
48		<p>1-[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrol-2-il})-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona</p>

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
49		1-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona
50		1-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1 H-pirrol-2-ona
51		1-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona
52		(6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona
53		(6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona
54		(4S)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona y (4R)-1-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
55		1-[[[(2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona
56		1-[[[(2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona
57		(6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona
58		(5R,6S)-4-[[[(2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5,6-dimetilmorfolin-3-ona
59		2-[[[(2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona
60		2-[[[(2R,5R)-1-(2-[6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1 H-isoindol-1-ona

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
61		2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1 H-isoindol-1-ona
62		6-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona
63		6-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona
64		6-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona
65		6-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

Ejemplo profético	Estructura del compuesto	Nombre
66		6-[[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1 H,2H,3H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona
67		6-[[[(2R,5R)-1-{2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirroló[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona
68		6-[[[(2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

## Ensayos biológicos

### Expresión y purificación de dominios BIR3 de XIAP, cIAP-1 y cIAP-2

5

Los dominios BIR3 recombinantes de XIAP humana (residuos 252-350) fusionada a una etiqueta His, cIAP-1 humana (residuos 267-363) fusionada a una etiqueta GST y cIAP-2 humana (residuos 244-337) fusionada a una etiqueta His se sobreexpresaron a partir de células de *Escherichia coli* que se hicieron crecer en medio TB. La proteína se aisló a partir de lisados usando cromatografía de afinidad en Ni-NTA (XIAP/cIAP-2) o cromatografía de afinidad en glutatión sefarasa 4B (cIAP-1). Las etiquetas de afinidad para XIAP y cIAP-1 se escindieron con trombina en HEPES 25 mM

10

pH 7,5, NaCl 100 mM, Zn(OAc)<sub>2</sub> 50 μM y Ca(OAc)<sub>2</sub> 1 mM, seguido de purificación de los dominios BIR3 mediante cromatografía de exclusión molecular. Se escindió la etiqueta His para la cIAP-2 y la proteína no se concentró por encima de 3 mg/ml debido a problemas de auto-oligomerización covalente inducida por la agregación. La proteína purificada se almacenó en Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 100 mM a -80 °C.

15

### Ensayos de unión por desplazamiento competitivo de XIAP, cIAP-1 y cIAP-2 *in vitro*

Los péptidos de SMAC modificados y los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad para desplazar el trazador fluorescente de cualquiera de XIAP, cIAP-1 o cIAP-2. Los dominios BIR3 de la cIAP-1, cIAP-2 y XIAP se incubaron con los compuestos de ensayo o los péptidos a base de SMAC y sus sondas peptídicas respectivas (Peptide Protein Research) en tampón de ensayo (Hepes 50 mM pH 7,5, Tween-20 al 0,025 %, BSA al 0,01 %, y DTT 1 mM). Los controles positivos consistieron en proteínas de BIR3 y trazador (sin inhibición) y los controles negativos contuvieron solo trazador (inhibición del 100 %). Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h (XIAP y cIAP-2) o 3 h (cIAP-1) antes de ser leídas en el lector BMG Pherastar en modo de polarización de la fluorescencia

25

(FP 485 nm, 520 nm, 520 nm). Los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron a partir de las gráficas de dosis-respuesta usando

análisis de mínimos cuadrados no lineal.

Condiciones finales para los ensayos de XIAP, cIAP-1 y cIAP-2

Proteína	Conc. de proteína	Sonda peptídica	Conc. de péptido
XIAP	20 nM	AbuRPFK(5&6FAM)-amida	5 nM
cIAP-1	4 nM	AbuRPFK(5&6FAM)-amida	2 nM
cIAP-2	20 nM	AVPWK(5&6FAM)-amida	2 nM

5

Los compuestos de los Ejemplos 1-15, 18-28, 30, 32, 33, 36, 38, 43, 50-81, 84, 85, 90-96 y 98-118 presentan valores de  $CI_{50}$  inferiores a  $1 \mu\text{M}$  o proporcionan al menos el 50 % de inhibición de la actividad a una concentración de  $1 \mu\text{M}$  en el ensayo de XIAP y presentan valores de  $CI_{50}$  inferiores a  $0,1 \mu\text{M}$  o proporcionan al menos el 50 % de inhibición de la actividad a una concentración de  $0,1 \mu\text{M}$  en el ensayo de cIAP1. Los compuestos de los ejemplos 1, 7, 9, 10, 14, 15, 18-20, 23-24, 26-28, 30, 32, 33, 36, 38, 43, 50-81, 84, 85, 90-96 y 98-118 presentan valores de  $CI_{50}$  inferiores a  $0,1 \mu\text{M}$  o proporcionan al menos el 50 % de inhibición de la actividad a una concentración de  $0,1 \mu\text{M}$  en los ensayos de XIAP y cIAP1. Los compuestos preferidos de la invención presentan valores de  $CI_{50}$  inferiores a  $0,01 \mu\text{M}$  contra la XIAP y/o cIAP1 y/o cIAP2. Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se presentan en la Tabla 1.

15

Actividad antiproliferativa

La inhibición del crecimiento celular se midió usando el ensayo de Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167). El procedimiento se basa en la capacidad de las células viables para reducir la resazurina a su producto fluorescente resorufina. Para cada ensayo de proliferación, las células se pusieron en placas de 96 pocillos y se permitió que se recuperaran durante 16 horas antes de la adición de los compuestos de inhibidor (en DMSO al 0,1 % v/v) durante 72 horas adicionales. Al final del periodo de incubación, se añade Alamar Blue al 10 % (v/v) y se incuba durante 6 horas adicionales antes de la determinación del producto fluorescente a  $535 \text{ nm ex}/590 \text{ nm em}$ .

20 Las actividades antiproliferativas de los compuestos de la invención se pueden determinar midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento en 3 estirpes celulares del cáncer:

- EVSA-T (carcinoma de mama humano), n.º de cat. de la DSMZ ACC 433
- MDA-MB-231 (carcinoma de mama humano), n.º de cat. de la ECACC 92020424

30 • HCT116 (carcinoma de colon humano), n.º de cat. de la ECACC 91091005 (estirpe celular insensible usada como control para la citotoxicidad inespecífica)

Se encontró que muchos compuestos de la invención presentaban valores de  $CE_{50}$  inferiores a  $0,01 \mu\text{M}$  en los ensayos de la estirpe celular EVSA-T (e inferiores a  $0,1 \mu\text{M}$  contra la estirpe celular MDA-MB-231) y los compuestos preferidos presentaban valores de  $CE_{50}$  inferiores a  $0,001 \mu\text{M}$  en los ensayos de células EVSA-T (e inferiores a  $0,01 \mu\text{M}$  contra la estirpe celular MDA-MB-231) y  $CE_{50} > 10 \mu\text{M}$  contra las células HCT116. En un ensayo que usa la estirpe celular EVSA-T, los Ejemplos 1-28, 30, 32, 33, 36, 38, 43, 46, 47, 50-114, 118 y 119 presentan una  $CE_{50}$  inferior a  $1 \mu\text{M}$ . Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se presentan en la Tabla 1.

40 Protocolo de ensayo MSD de inmunoprecipitación (IP) de HEK293-XIAP-caspasa-9

Las células HEK293-XIAP-caspasa-9 estables se pusieron en placas de 96 pocillos [ $200 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  a  $1 \times 10^6$  células/ml en medio completo cultivado (DMEM + FBS al 10 % +  $0,5 \text{ mg/ml}$  de geneticina (Invitrogen)) y se dejó que se recuperaran durante una noche a  $37^\circ\text{C}$ . Los compuestos se añadieron a pocillos duplicados en DMSO al 0,1 % durante 2 h a  $37^\circ\text{C}$ . Las células se lisaron en  $50 \mu\text{l}$  de 1 x tampón de lisis MSD (Triton X-100 al 1 % en Tris.Cl  $20 \text{ mM}$  (pH 7,6), NaCl  $150 \text{ mM}$  que incluía inhibidores de proteasas) durante 20 min con oscilación a temperatura ambiente. La placa MSD de alta unión de estreptavidina (L15SB-2) se revistió con anticuerpo anti-FLAG M2 biotinilado (Sigma F9291) a  $25 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  con una dilución de  $5 \mu\text{g/ml}$  de anticuerpo en PBS durante 1 h, con agitación; seguida de bloqueo durante 1 h con  $150 \mu\text{l}$  de BSA al 3 %/TBST. Se añadió lisado celular ( $25 \mu\text{l}$ ) a la placa MSD revestida con anti-FLAG de 96 pocillos y se colocó en un agitador durante 4 h a temperatura ambiente. Después de lavar 4 veces con  $150 \mu\text{l}$  de TBST (Tris.Cl  $20 \text{ mM}$  (pH 7,6), NaCl  $150 \text{ mM}$ , Tween-20 al 0,1 %), se añadió anti-caspasa-9 [n.º CST 9505] diluida a  $5 \mu\text{l}/\text{ml}$  en tampón de bloqueo MSD (BSA al 3 %/TBST) durante la noche a  $4^\circ\text{C}$ . Después de lavar las placas 4 veces con  $150 \mu\text{l}$  de TBST, se añadió una etiqueta anti-conejo-sulfo (n.º de cat. MSD R32AB-1), diluida a  $2 \mu\text{g/ml}$  en tampón de bloqueo MSD, durante 2 horas a TA. Las placas se lavaron 4 veces con  $150 \mu\text{l}$  de TBST y se añadieron  $150 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  de 1 x tampón de lectura MSD (R92TC-2) antes de leer cada placa.

Los valores de CE<sub>50</sub> se determinaron a partir de las gráficas de dosis-respuesta usando análisis de mínimos cuadrados no lineal. Se encontró que muchos compuestos de la invención presentaban valores de CE<sub>50</sub> inferiores a 1 μM y que los compuestos preferidos presentaban valores de CE<sub>50</sub> inferiores a 0,1 μM. Los datos para los compuestos de la 5 invención en los ensayos anteriores se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Ej.	Xiap CI50 o PI μM	ciAP1 CI50 o PI μM	Prolif. de EVSA-T μM
1	54%@0,04	98%@0,012	0,0022
2	56%@0,12	91%@0,012	0,0065
3	64%@0,12	94%@0,012	0,0021
4	34%@0,04	95%@0,012	0,003
5	44%@0,04	83%@0,012	0,0062
6	48%@0,04	96%@0,012	0,0011
7	64%@0,04	100%@0,012	0,0016
8	47%@0,12	89%@0,012	0,0071
9	52%@0,04	90%@0,012	0,0059
10	71%@0,04	100%@0,012	0,00084
11	45%@0,04	89%@0,012	0,0043
12	42%@0,04	90%@0,012	0,0071
13	36%@0,04	90%@0,012	0,0073
14	58%@0,04	94%@0,012	0,0029
15	74%@0,04	100%@0,012	0,00063
16			0,006
17			0,0031
18	70%@0,04	98%@0,012	0,0035
19	64%@0,04	100%@0,012	0,0024

Ej.	Xiap CI50 o PI μM	ciAP1 CI50 o PI μM	Prolif. de EVSA-T μM
20	76%@0,04	97%@0,012	92% a 0,001
21	44%@0,04	95%@0,012	0,0021
22	38%@0,04	96%@0,012	0,0092
23	64%@0,04	98%@0,012	0,0028
24	72%@0,04	96%@0,012	0,0017
25	60%@0,12	93%@0,012	0,0019
26	60%@0,04	80%@0,012	0,027
27	75%@0,04	97%@0,012	0,0052
28	67%@0,04	88%@0,012	0,010
30	70%@0,04	99%@0,012	0,0011
32	71%@0,04	98%@0,012	0,0013
33	81%@0,04	99%@0,012	0,0011
36	74%@0,04	100%@0,012	0,0017
38	76%@0,04	76%@0,012	0,013
43	65%@0,12	92%@0,012	0,012
46			0,0023
47			0,0029
50	66%@0,04	100%@0,012	0,0012



Ej.	Xiap CI50 o PI μM	clAP1 CI50 o PI μM	Prolif. de EVSA-T μM
51	48%@0,04	97%@0,012	0,0049
59	68%@0,04	93%@0,012	0,0016
60	94%@0,04	100%@0,012	0,00029
61	71%@0,04	99%@0,012	0,0015
68	72%@0,04	98%@0,012	0,0024
69	68%@0,04	100%@0,012	0,0026
70	55%@0,04	96%@0,012	0,0032
71	64%@0,04	98%@0,012	0,0025
72	79%@0,04	77%@0,012	0,027
73	64%@0,04	98%@0,012	0,0025
74	71%@0,04	97%@0,012	0,0018
75	75%@0,04	82%@0,012	0,014
76	84%@0,04	100%@0,012	0,0025
77	90%@0,04	100%@0,012	0,00017
78	64%@0,04	89%@0,012	0,0034
79	82%@0,04	100%@0,012	0,0002
80	46%@0,04	96%@0,012	0,0018
81	52%@0,04	94%@0,012	0,0028
82			0,0015
83			0,0011
84	51%@0,04	60%@0,012	0,15
85	45%@0,04	93%@0,012	0,0045
86			0,0017
87			0,0012
88			0,014
89			0,0065
90	54%@0,04	81%@0,012	0,013
91	40%@0,04	53%@0,04	0,33

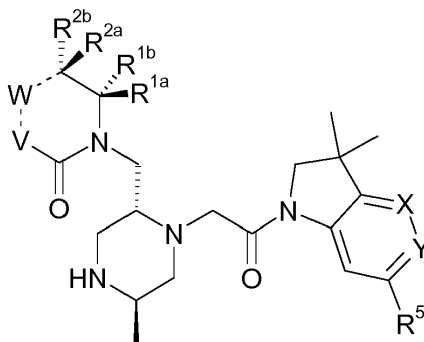
Ej.	Xiap CI50 o PI μM	clAP1 CI50 o PI μM	Prolif. de EVSA-T μM
92	93%@0,04	98%@0,012	0,00026
93	76%@0,04	98%@0,012	0,0005
94	83%@0,04	96%@0,012	0,0048
95	72%@0,04	98%@0,012	0,00071
96	62%@0,04	94%@0,012	0,031
97			0,009
98	39%@0,04	91%@0,012	0,0035
99	65%@0,04	87%@0,012	0,0066
100	41%@0,04	89%@0,012	0,0019
101	63%@0,12	84%@0,012	0,025
102	51%@0,04	88%@0,012	0,0069
103	80%@0,04	100%@0,012	0,00018
104	81%@0,04	100%@0,012	0,00012
105	90%@0,04	110%@0,012	0,0065
106	90%@0,04	100%@0,012	0,0021
107	67%@0,04	96%@0,012	0,011
108	88%@0,04	100%@0,012	0,011
109	91%@0,04	100%@0,012	0,00064
110	48%@0,04	61%@0,012	0,29
111	68%@0,04	62%@0,012	0,077
112	85%@0,04	98%@0,012	0,0027
113	69%@0,04	97%@0,012	0,00062
114	85%@0,04	100%@0,012	0,0014
115	78%@0,04	100%@0,012	
116	79%@0,04	100%@0,012	
117	78%@0,04	98%@0,012	
118	72%@0,04	100%@0,012	0,0064

119			0,0075
-----	--	--	--------

Cuando se obtuvo más de un punto de datos, la tabla anterior muestra un promedio (por ejemplo, la media geométrica) de estos puntos de datos (hasta 2 cifras significativas).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 (I)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; donde

10

X es CH e Y es CR<sup>9</sup>, o uno de X e Y es CR<sup>9</sup> y el otro es nitrógeno, o X e Y son nitrógeno;

V se selecciona de entre NR<sup>3</sup>, CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y O;

W está ausente o se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O, C=O, SO<sub>2</sub>, O, NR<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup> y NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>;

15

cuando W está ausente y V es CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> entonces los enlaces discontinuos pueden unirse para formar un enlace sencillo o doble (en el último caso, R<sup>2a</sup> y R<sup>4a</sup> están ausentes); de lo contrario, los enlaces discontinuos representan ambos un enlace sencillo;

cuando W es CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O, C=O, SO<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup> o NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub> entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo

20

C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo,

o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,

o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo,

o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>;

25

cuando W es CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> u O

entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo,

o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,

o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o

30

R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>,

con la condición de que cuando X e Y sean ambos distintos de nitrógeno

35

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno, excepto cuando W sea CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, V sea CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, X sea CH, Y sea nitrógeno y R<sup>5</sup> sea distinto de 2,4-difluorobencilo;

cuando W está ausente

entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo,

o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden representar juntos =O,

40

o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar ciclopropilo u oxetanilo,

o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup>, o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>, o R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un

grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>,

o R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> pueden unirse entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo condensado que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>,

45

con la condición de que

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> no sean todos hidrógeno,
- cuando V sea O y X e Y sean ambos distintos de nitrógeno, entonces R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> no sean todos hidrógeno;

5 R<sup>5</sup> se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo y flúor;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 10 -SO<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-fenilo, -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, pirimidinilo, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde los grupos alquilo o cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>;  
 R<sup>9</sup> se selecciona de entre hidrógeno y nitrilo; y  
 R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo  
 15 C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo.

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde:

- (i) X e Y son ambos nitrógeno; o X es nitrógeno e Y es CH; o X es CH e Y es nitrógeno; o  
 20 (ii) X es nitrógeno e Y es CH; o  
 (iii) X e Y son ambos nitrógeno.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde: W está ausente o se selecciona de entre CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, O y NR<sup>8</sup>; o W está ausente o se selecciona de entre O; o W es O.

25 4. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde: V se selecciona de entre CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y O; o V se selecciona de entre CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

5. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:

30 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, metoximetilo y nitrilo; o  
 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, monofluorometilo, trifluorometilo y nitrilo; o  
 35 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y metilo;  
 o  
 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son todos hidrógeno y R<sup>2a</sup> representa metilo.

6. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde:

40 (i) cuando W está ausente y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>:

los enlaces discontinuos se unen para formar un enlace sencillo o un doble enlace;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno;  
 45 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se unen entre sí para formar oxetanilo;  
 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o  
 R<sup>2a/2b</sup> y R<sup>4a/4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo fenilo o piridinilo sin sustituir condensado; o  
 50 R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo alquilo puenteado C<sub>1-4</sub>; o R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> y R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> se unen entre sí para formar un grupo etileno; o

(ii) cuando W está ausente y V representa O:

55 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno; y  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan ambos alquilo C<sub>1-4</sub> o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o

(iii) cuando W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>:

60 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno o uno representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno; o

(iv) cuando W representa O y V representa CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>:

5

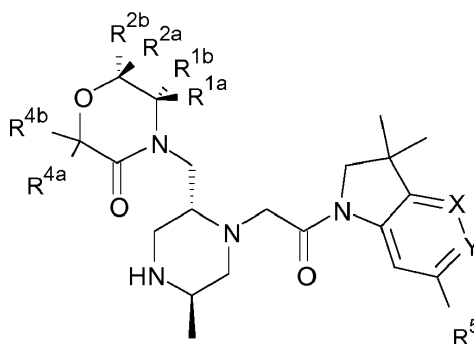
R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> representan ambos hidrógeno; uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno y el otro representa metilo; y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> representan ambos hidrógeno.

10 7. Un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 6, donde R<sup>5</sup> es 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo.

8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R<sup>5</sup> es 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo.

15

9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

20

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 7 a 8.

25

10. Un compuesto que se selecciona de entre los Ejemplos 1 a 119:

1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;

30 4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1,4-oxazepan-5-ona;

4-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1,4-oxazepan-3-ona;

1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona;

35 3-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona;

1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;

1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona;

(1S,4R)-2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona;

(5R)-3-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona;

45 2-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;

3,3-Difluoro-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona;  
 6-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-7-ona;  
 5 (6R)-4-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona;  
 (6S)-4-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona;  
 10 6-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 (4R)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 (4S)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 15 (6R o 6S)-4-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona;  
 2-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona;  
 20 6-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]piperidin-2-ona;  
 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]piperazin-2,5-diona;  
 25 (6R o 6S)-4-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona;  
 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1 H-pirrol-2-ona;  
 30 (5R,6S)-4-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-5,6-dimetilmorfolin-3-ona;  
 (6S)-4-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona;  
 2-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-  
 il]metil]-2,3-dihidro-1H-isindol-1-ona;  
 35 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-  
 il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona;  
 (4S)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona, y  
 (4R)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 40 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 (4S)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona, y  
 45 (4R)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 50 metilpiperazin-2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1 H-pirrol-2-ona;  
 (4S)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona, y  
 (4R)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-  
 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 55 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-  
 2-il]metil]-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona;  
 (4S)-1-[[2R,5R)-1-(2-{6-[(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-  
 60 metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona

- y  
 (4R)-1-(((2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 1-(((2R,5R)-1-{2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 5 (6S)-6-Etil-4-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)morfolin-3-ona;  
 (3R,4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetilpirrolidin-2-ona  
 10 y  
 1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 (4S)-4-Etil-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)pirrolidin-2-ona  
 15 y  
 (4R)-4-Etil-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)pirrolidin-2-ona;  
 (1R,5S)-3-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona y  
 20 (1S,5R)-3-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona;  
 (5S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,5-dimetilpiperazin-2-ona;  
 1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(R)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona  
 25 y  
 1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(S)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona;  
 1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(S)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1 H-pirrol-2-ona y  
 30 1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(R)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1 H-pirrol-2-ona;  
 (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 35 (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 1-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 1-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 40 1-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona;  
 1-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona;  
 45 (6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-metilmorfolin-3-ona;  
 (6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-metilmorfolin-3-ona;  
 (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-metilpirrolidin-2-ona  
 50 y  
 (4R)-1-(((2R,5R)-1-{2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 1-(((2R,5R)-1-{2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 55 1-(((2R,5R)-1-{2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona;  
 (6S)-4-(((2R,5R)-1-{2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-metilmorfolin-3-ona;  
 60 (5R,6S)-4-(((2R,5R)-1-{2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil}-5-

- metilpiperazin-2-il]metil]-5,6-dimetilmorfolin-3-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 5 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 6-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 10 6-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 6-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 6-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(4-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 15 6-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 6-(((2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 20 6-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;  
 (6R)-4-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-6-metilmorfolin-3-ona;  
 (4R)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 25 (4R)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 (4R)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 30 (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 (4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-4-metilpirrolidin-2-ona;  
 35 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 40 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 4-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-(R o S)-6-etilmorfolin-3-ona;  
 45 (5S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,5-dimetilpiperazin-2-ona;  
 (4R o 4S)-4-Etil-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)pirrolidin-2-ona;  
 50 (4R o 4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-etilpirrolidin-2-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(R)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 (5R)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,5-dimetilpiperazin-2-ona;  
 55 (4R o 4S)-4-Etil-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)pirrolidin-2-ona;  
 (4R o 4S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-etilpirrolidin-2-ona;  
 60 4-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-



- il]metil)-(R o S)-6-etilmorfolin-3-ona;  
 4-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1,1-Difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-(R o S)-6-etilmorfolin-3-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1-Hidroxiobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 5 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-(1-Hidroxiobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((4-Fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 10 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((4-Fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 15 6-(((2R,5R)-1-(2-[6-((4-Fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((S)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 4-(((2R,5R)-1-(2-[6-((4-Fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6,6-dimetilmorfolin-3-ona;  
 20 (5S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-((2,4-Difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,5-dimetilpiperazin-2-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-(1,1-Difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 (5R,6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-[6-((2,4-Difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5,6-dimetilmorfolin-3-ona;  
 25 (6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-(metoximetil)morfolin-3-ona;  
 (6S)-4-(((2R,5R)-1-(2-[6-((4-Fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-(metoximetil)morfolin-3-ona;  
 30 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-fluoro-2,3-dihidro-1 H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((2,4-Difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 35 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((2,4-Difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo;  
 (5S)-1-(((2R,5R)-1-(2-[6-((4-Fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4,5-dimetilpiperazin-2-ona;  
 40 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-1 H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo;  
 (R o S)-6-etil-4-(((2R,5R)-1-(2-[6-((S)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)morfolin-3-ona;  
 45 (R o S)-6-etil-4-(((2R,5R)-1-(2-[6-((S)-(4-Fluorofenil)(hidroxi)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)morfolin-3-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((2,4-Difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo;  
 50 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 55 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((2,4-Difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 2-(((2R,5R)-1-(2-[3-((2,4-Difluorofenil)metil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil)-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;  
 60 2-(((2R,5R)-1-(2-[6-((2,4-Difluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-

metilpiperazin-2-il]metil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;

y

2-[[[(2R,5R)-1-(2-{3-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1-oxo-2,3-dihidro-1 H-isoindol-4-carbonitrilo;

5 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

10

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

13. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.

15

14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en:

(i) la profilaxis o el tratamiento del cáncer; o

20 (ii) la profilaxis o el tratamiento de tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de diversos tipos, incluyendo adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células transicionales y otros carcinomas) tales como carcinomas de vejiga y tracto urinario, mama, tracto gastrointestinal (incluyendo de esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón, pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas microcíticos de pulmón, carcinomas no microcíticos de pulmón, carcinomas broncoalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de la lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdala, glándulas salivales, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, cuello del útero, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular de tiroides), suprarrenal, próstata, piel y los anexos (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, nevos displásico);

25 neoplasias hematológicas (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos precancerosos y trastornos de bajo potencial neoplásico, incluyendo neoplasias hematológicas y afecciones relacionadas del linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [LLA], leucemia linfocítica crónica [LLC], linfomas de linfocitos B tales como linfoma difuso de linfocitos B grandes [LDLBG], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas y leucemias de linfocitos T, linfomas de linfocitos citotóxicos naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas, gamopatía monoclonal de significado incierto, plasmacitoma, mieloma múltiple, y trastornos linfoproliferativos postrasplante) y neoplasias hematológicas y afecciones relacionadas del linaje linfoide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [LMA], leucemia mielógena crónica [LMC], leucemia mielomonocítica crónica [LMMC], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, y leucemia promielocítica);

30 tumores de origen mesenquimal, por ejemplo, sarcomas del tejido blando, hueso o cartílago tales como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides, tumores estromales gastrointestinales, histiocitomas benignos y malignos, y dermatofibrosarcoma protuberante; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocitomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y neurinomas); tumores endocrinos (por ejemplo, tumores de la pituitaria, tumores de la glándula suprarrenal, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinoma medular de la tiroides); tumores oculares y de los anexos (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de las células germinales y trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, molas hidatidiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, y tumores neuroectodérmicos primitivos); o xenoderoma pigmentoso.

50

15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10:

en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes; o

en combinación con 1 o 2 agentes anticancerosos diferentes.

55

16. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10:

en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes para su uso en terapia; o

en combinación con 1 o 2 agentes anticancerosos diferentes para su uso en terapia; o

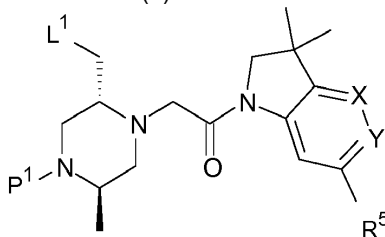
60 en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes para su uso en la profilaxis o el tratamiento del

cáncer; o  
 en combinación con 1 o 2 agentes anticancerosos diferentes para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las 5 reivindicaciones 1 a 10, que comprende:

(a)

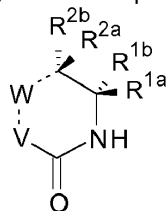
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



10

(II)

donde R<sup>5</sup>, X e Y son como se definen en la reivindicación 1, L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro), y P<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo *tert*-butiloxycarbonilo (tBoc), con un compuesto de fórmula (III):

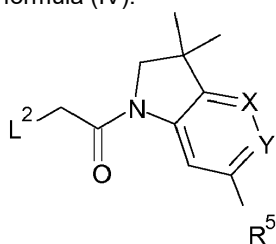


15

(III)

o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, W y V son como se definen en la reivindicación 1, seguido por una reacción de desprotección adecuada para eliminar el grupo protector P<sup>1</sup> y cualquier otro grupo protector según sea necesario; o

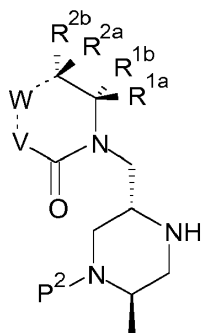
(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



20

(IV)

donde X, Y y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1, y L<sup>2</sup> representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno (por ejemplo, cloro), con un compuesto de fórmula (V):



(V)

o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $W$  y  $V$  son como se definen en la reivindicación 1 y  $P^2$  representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (tBoc), seguido de una reacción de desprotección adecuada para eliminar el grupo protector  $P^2$  y cualquier otro grupo protector según sea necesario; y/o

5

(b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y/o

(c) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o derivado protegido del mismo con un compuesto adicional de fórmula (I) o derivado protegido del mismo; y

10

(d) formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).