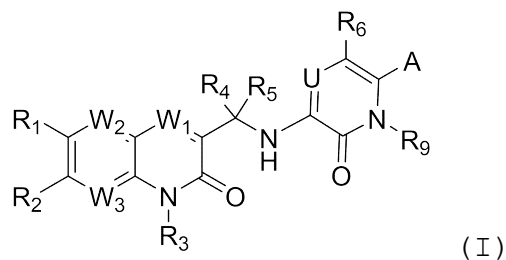


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

5



o sal farmacéutica, enantiómero, hidrato, solvato,
 10 profármaco, isómero, o tautómero del mismo,
 donde:

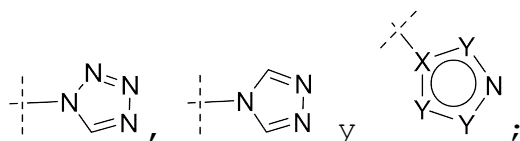
cada W_1 y W_2 es independientemente CH, CF o N;

W_3 es independientemente, CR_2 o N;

U es N o CR_6 ;

15 A se selecciona a partir del grupo que consiste en H, D,
 halógeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR,
 -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-,
 heteroarilo, -SOMe, -SO₂Me,

20



en donde X y Y son independientemente en cada caso C, N, NR',
 S, y O, siempre que el anillo que contiene X y Y no puede
 tener más de 4 átomos de N o NH o más de un átomo de S u O, y

en donde el S y O no son contiguos;

R y R' en cada caso son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en H, OH, CN, $-\text{CH}_2\text{CN}$, halógeno, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, CHCF_2 , CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{R}_7\text{S}(\text{O})_2-$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 5 alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterociclilo de 3 a 8 elementos, arilo, y heteroarilo, en donde cada R es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, NH_2 ,
 10 $\text{R}_7\text{S}(\text{O})_2-$, CN, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterociclilo de 3 a 8 elementos, arilo, heteroarilo y $\text{R}_7\text{S}(\text{O})-$;

R_1 es independientemente OH, CN, halógeno, CHCF_2 , CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterociclilo de 3 a 8 elementos, arilo, o
 15 heteroarilo, en donde cada alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterociclilo de 3 a 8 elementos, arilo, o heteroarilo es opcionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, OH, NH_2 , CN, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y
 20 alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada R_2 es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF_3 , CHF_2 , bencilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, NH_2 , $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}'$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}'$, NHR_7 , $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_7$, $\text{NHS}(\text{O})\text{R}_7$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_7$,

$\text{NHC(O)N(R}_8\text{)R}_7$, OCH_2R_7 , CHRR' u $\text{OCHR}'\text{R}_7$, en donde alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ es opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste
 en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$,
 5 C_6 , cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido con uno o
 más halógenos, heterociclilo de 3 a 8 elementos, arilo, -
 heteroarilo- C(O)NH_2 , y heteroarilo;
 o R_1 y R_2 se pueden combinar para formar un cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_6$
 o un heterociclilo de 3 a 8 elementos que contiene al menos
 10 un átomo seleccionado a partir del grupo que consiste en N,
 O, y S;
 R_3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, u -OH ;
 R_4 y R_5 son independientemente H, halógeno, CH_2OH , alquilo
 $\text{C}_1\text{-C}_3$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido con halógeno, o R_4 y R_5
 15 cuando se combinan pueden formar un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o
 heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;
 cada R_6 es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido
 con halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno o
 más halógenos, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo
 20 $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterociclilo de 3 a 8 elementos, arilo, o heteroarilo;
 R_7 y R_8 son independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$,
 heterociclilo de 3 a 8 elementos, arilo, y heteroarilo; o
 cuando se combinan R_7 y R_8 pueden formar un anillo

heterocicclilo o heteroarilo de 3 a 8 elementos;

R_9 es independientemente H, D, CD_3 , CF_3 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo es
5 opcionalmente sustituido con amino, OH, halo, o alcoxi;

n es 0, 1, o 2; y

r es 0, 1, o 2;

con la condición que cuando A sea H, entonces R_1 no es alquilo C_1-C_6 ni alcoxi C_1-C_6 y R_1 y R_2 no se pueden combinar
10 para formar un heterocicclilo de 3 a 8 elementos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque A es CN.

15 3. El compuesto de la reivindicación 2, caracterizado porque U es N.

4. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque A es CN y R_9 es H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .

20

5. El compuesto de la reivindicación 4, caracterizado porque R_9 es metilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado

porque A es H o F.

7. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R₃ es H, metilo o etilo.

5

8. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ y R₅ son H.

9. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado
10 porque R₄ es H y R₅ es metilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ es H y R₅ es (*S*)-metilo.

15 11. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ y R₅ son halógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ es F y R₅ es metilo.

20

13. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ y R₅ se pueden combinar para formar un cicloalquilo C₃-C₅.

14. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque W_1 , W_2 , y W_3 son CH, o CF.
15. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque W_1 o W_3 es N.
16. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es halógeno.
17. El compuesto de la reivindicación 16, caracterizado porque R_1 es cloro.
18. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 es H, halógeno, o alcoxi C_1-C_6 .
19. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 es alcoxi C_1-C_6 sustituido con heteroarilo o heterociclilo de 3 a 8 elementos.
20. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 5-{[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 6-cloro-3-{[(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-

il) amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-{[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 5-{[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-6-
 5 oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
 6-cloro-3-{[(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-{[(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 10 3-{[(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino]metil}-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-({[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-({[1-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-
 15 dihidropiridin-3-il]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 5-{[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo;
 6-cloro-7-metoxi-3-{[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 20 6-cloro-3-{[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) amino]metil}-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 5-{[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-

carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

10 5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carbonitrilo;

5-[[(1R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-

15 carbonitrilo;

5-[[1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

20 5-[[(1R)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

- 5-{[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-{[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-{[(1R)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 10 5-({1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-{[(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 15 5-{[(1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 5-[1-{6-cloro-7-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;
- 20 5-{[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1R)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo; y

10 5-[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo.

21. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste en:

5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-6-oxo-1-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-[6-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-(6-cloro-7-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-{6-cloro-7-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

5-[[(1S)-1-[7-(azetidin-1-il)-6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

10 5-[[(1S)-1-[7-(azetidin-1-il)-6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo;

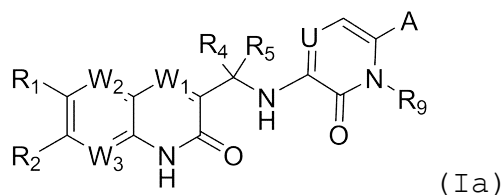
5-[[(1S)-1-[6-cloro-7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-

15 dihidropiridin-2-carbonitrilo;

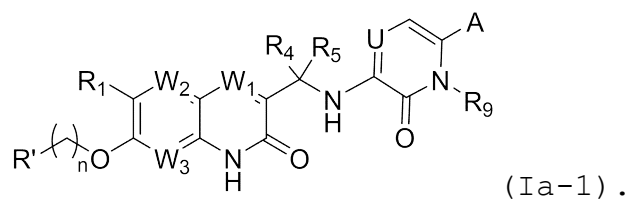
6-cloro-3-[(1S)-1-{[1-metil-2-oxo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-1,2-dihidropiridin-3-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona; y

5-[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida.

22. El compuesto de la reivindicación 1 que posee la Fórmula Ia:

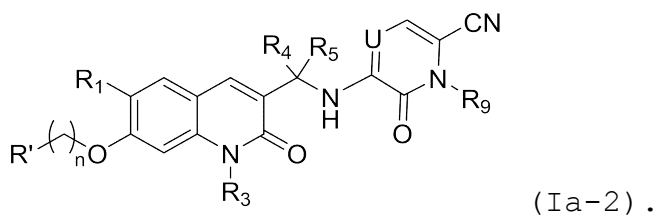


23. El compuesto de la reivindicación 22 que posee la Fórmula Ia-1:



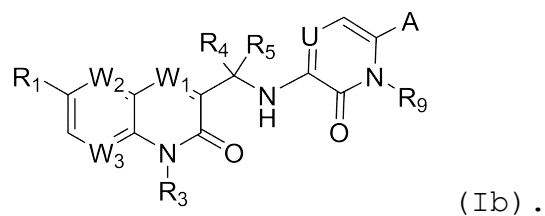
10

24. El compuesto de la reivindicación 22 que posee la Fórmula Ia-2:



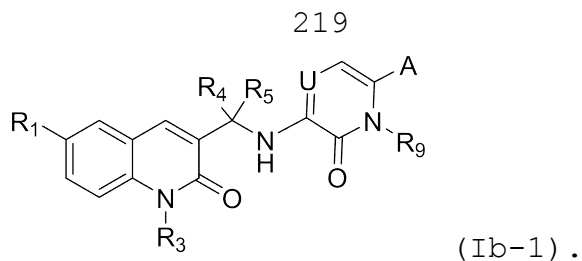
15

25. El compuesto de la reivindicación 1 que posee la Fórmula Ib:



20

26. El compuesto de la reivindicación 25 que posee la Fórmula Ib-1:



5 27. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

28. Un método para el tratamiento de una enfermedad o
10 trastorno asociado con isocitrato deshidrogenasa mutante, que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la reivindicación 1.

29. El método de la reivindicación 28, caracterizado porque
15 la enfermedad es glioma, glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mieloide aguda (AML), condrosarcoma, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD) o un tumor sólido.

20

30. El método de la reivindicación 28, caracterizado porque la administración se realiza oralmente, parenteralmente, subcutáneamente, por inyección, o por infusión.

31. Un método para inhibir la isocitrato deshidrogenasa mutante que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la reivindicación 1.

5 32. Un método para la reducción de 2-hidroxiglutarato que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la reivindicación 1.

33. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-26
10 para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por isocitrato deshidrogenasa mutante.

34. El uso de un compuesto de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-26 para el tratamiento de una enfermedad mediada por isocitrato deshidrogenasa mutante.