DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos heterocíclicos como inhibidores de CDK8/19

Área de técnica

La presente invención se refiere a los nuevos inhibidores **CDK8/19,** sus métodos de preparación, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de tales compuestos o composiciones para el tratamiento de enfermedades o trastornos.

Nivel de la técnica

La CDK8, junto con su isoforma CDK19 estrechamente ligada a ella en cuanto a estructuras y características funcionales, es una quinasa oncogénica, que regula la transcripción *(Xu, W. &Л, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, J. Genet. Genomics 38, 439-452; Galbraith, M. D., et al. (2010) CDK8: a positive regulator of transcription, Transcription. 1, 4-12; Firestein, R. & Hahn, W. C. (2009) Revving the Throttle on an oncogene: CDK8 takes the driver seat, Cancer Res 69, 7899-7901).* En contraste con los miembros más conocidos de la familia CDK (tales como la CDK1, CDK2 y CDK4/6), la CDK8 no tiene ningún papel en la regulación del ciclo celular, sin embargo, la desactivación génica del gen CDK8 en las células madre embrionarias conduce a una detención en el desarrollo del embrión *(Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, CancerRes. 72, 2129-2139)* en vista del importante papel en la formación de fenotipo-pluripotente de células madre *(Firestein, R., etal. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, Nature 455, 547-551).* Cabe señalar que el bloqueo de la CDK8 no inhibe el crecimiento de las células normales (*Adler, A. S., etal. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, Cancer Res. 72, 2129-2139,*

Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, Nature 468, 1105-1109). El papel de CDK8 en la carcinogénesis se asocia con su función única como regulador de varios factores de transcripción *(Xu, W. y L., J. Y. (2011) Disregulation of CDK8 and Cyclin Syntomorigenesis, J. Genet., Genomics 38, 439-452).* Se detectó una alta expresión de CDK8 en el cáncer de colon *(Firestein, R., etal. (2010) CDK8 expression in 470 colorectal cancers in relation to beta-catenin activation, other molecular alterations and patient survival, Int. J. Cancer 126, 2863-2873),* el melanoma *(Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, Nature 468, 1105-1109),* en los tipos de cáncer indicados, se observa una expresión aumentada de CDK8 en ~ 50% de los casos; situación similar se observa en el cáncer de las glándulas mamarias *(Broude E., et al. (2015) Expression of CDK8 and CDK8-interacting genes as potential biomarkers in breast cancer, Curr. CancerDrugTargets, 15(8), 739-749).* La mayor expresión de CDK8 se relaciona con el pronóstico desfavorable en el cáncer de colon *(Gyorffy B. etal. (2010) An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients, Breast Cancer Res. Treat. 123, 725-731).*

Los mecanismos conocidos asociados con CDK8 en el cáncer incluyen una regulación positiva de la ruta de la catenina Wnt / [beta] *(Kapoor, A., etal. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, Nature 468, 1105-1109; Alarcon, C, et al. (2009) Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways, Cell 139, 757- 769),* la transcripción inducida por el factor de crecimiento NF-kB *(DiDonato, J. A., et al. (2012) NF-kappaB and the link between inflammation and cancer, Immunol. Rev. 246, 379-400)* y la vía de señalización de TGF-beta *(Acharyya, S., et al. (2012) A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis, Cell 150, 165-178).* También fue demostrado que la CDK8 puede mantener el fenotipo pluripotente de las células madre embrionarias, y que puede asociarse con el fenotipo de las células madre de

cáncer *(Firestein, R., etal. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, Nature 455, 547-551).* Las drogas quimioterapéuticas que causan daño en el ADN inducen el TNF-a, un activador del factor de transcripción NFKB *(Fabian et al. (2005) A small molecule–kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, Nat. Biotechnol. 23, 329-336),* en células endoteliales y en otros elementos estromales del microambiente del tumor. El TNF-a estromal actúa sobre las células tumorales, donde induce la producción mediada por NFkB de las citoquinas CXCL1 y CXCL2 que promueven la supervivencia y el crecimiento de las células tumorales. Las CXCL 1/2 atraen las células mieloides al tumor al unirse al receptor CXCR2 en la superficie de las células mieloides. Las células mieloides luego secretan pequeñas proteínas de unión a calcio S 100A8 y A9, que están asociadas con procesos de inflamación crónica y crecimiento tumoral. Las S 100A8 / 9 actúan sobre las células tumorales, promoviendo tanto su metástasis como su supervivencia frente a la quimioterapia *(Huang, et al. (2012) MED12 Controls the response to multiple cancer drugs through regulation of TGF-β receptor signaling, Cell 151, 937-950).*

En estos días la búsqueda de nuevos compuestos que inhiben las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 resulta de actualidad.

Descripción de la invención

Debajo se indican las definiciones de los términos, que se han utilizado en la descripción de esta invención.

"Alquilo" - significa un grupo lineal o ramificado de hidrocarburo alifático con 1 - 12 átomos de carbono en la cadena, preferentemente con 1 - 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificada" significa que la cadena del alquilo tiene uno o más sustituyentes "alquilos inferiores". Como ejemplo de grupos alquilos se pueden citar de manera no taxativa al metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo. El alquilo puede tener sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos.

"Cicloalquilo" - significa un anillo carbocíclico totalmente saturado, que contiene 3-10 átomos de carbono por ciclo. Como ejemplo de grupos

cicloalquílicos se pueden citar de manera no taxativa a los grupos monocíclicos, tales como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo; grupos bicíclicos, tales como bicicloheptilo o biciclooctilo. El Cicloalquilo puede tener sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos.

"Arilo" - significa un sistema aromático monocíclico o policíclico, que incluye de 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono. Como ejemplo de grupos arílicos se pueden citar de manera no taxativa al fenilo, naftilo, antranilo y otros. El arilo puede tener sustituyentes de sistema cíclico, que pueden ser iguales o distintos. El arilo puede estar anillado a un sistema no aromático o a un heterociclo.

"Alquiloxi" o "Alcoxi" - significa el grupo Alquilo-O, en el cual el alquilo está definido en la presente sección. Como ejemplo de grupos alcoxi se pueden citar de manera no taxativa a los metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.

"Grupo amino" - significa un grupo R'R"N, sustituido o no sustituido, no obligatoriamente con sustituyentes iguales R' y R".

"Alquilosulfonilo" ($-S(O)_2-C_1-C_6$alquilo) significa - "alquilo" cuya definición está indicada más arriba, unido al fragmento correspondiente de la molécula a través del grupo $-SO_2-$. Como ejemplo de alquilosufonilos se pueden citar de manera no taxativa al metilsulfonil, etilculfonil, etc.

“Alquilo inferior” - significa un alquilo lineal o ramificado con 1-4 átomos de carbono.

“Hal o "Halógeno” (Hal) - significa flúor, cloro, bromo y yodo.

“Heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" - significa un sistema monocíclico o policíclico, que incluye de 3 a 11átomos de carbono, en el que uno o varios átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo como nitrógeno, oxígeno, azufre. El heterociclo se puede condensar con arilo o heteroarilo. El heterociclo puede tener uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno y azufre en el heterociclo se pueden oxidar al N-óxido, S-óxido o S-dióxido. El heterociclo puede ser saturado, parcialmente insaturado o insaturado. Como ejemplo de heterociclos se pueden citar de manera

no taxativa la azetidina, pirrolidina, piperidina, 2,8-diazaespiro [4.5] decano, piperazina, morfolina y otros.

"Hetero arilo" - significa un sistema aromático monocíclico o policíclico, que comprende de 5 a 11 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo como nitrógeno, azufre u oxígeno. El átomo de nitrógeno en el hetero arilo se puede oxidar al N-óxido. El hetero arilo puede tener uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Como representantes de los hetero arilos se pueden citar el pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo [1,2-a] piridinilo, imidazo [2,1-b] tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotiazenilo, quinolinilo, imidazolilo, pirazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, naftiridinilo, tienopirimidinilo, pirrolopiridinilo, imidazopiridilo, izoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, tienopirrolilo, furopirrolilo, etc.

"Parcialmente insaturado" - significa un sistema de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" se refiere a anillos que tienen sitios múltiples de saturación, pero no incluye sistemas de arilo y hetero arilo, como los definidos anteriormente.

El término "oxo" utilizado en el presente documento se refiere al radical = O.

"Sustituyente" - significa un radical químico que se une al marco molecular (al *scaffold* o fragmento).

"Solvato" - significa un complejo molecular de un compuesto de la presente invención, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son moléculas usadas comúnmente en productos farmacéuticos, que se sabe que son inofensivas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol y similares. Se pueden usar otros solventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil-t-butil-éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S) -propilenglicol, (R) -propilenglicol, 1,4-butanodiol y similares.

El término "hidrato" se refiere a un complejo en el que una molécula de solvente es agua.

Los solvatos y/o hidratos se presentan preferentemente en forma cristalina.

El término "enlace", "enlace químico" o "enlace simple" se refiere a un enlace químico entre dos átomos o dos agrupaciones (grupos, fragmentos) si dos átomos unidos por un enlace se consideran como parte de una subestructura más grande.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de ser incompatibles con su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de ser compatibles con su imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una composición química idéntica y la misma estructura, pero difieren en la disposición espacial de átomos o grupos. Los estereoisómeros pueden incluir isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad, y tales moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y capacidad de reacción. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar usando técnicas analíticas de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares entre sí que no se pueden combinar en el espacio.

Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos enantiómeros que no poseen actividad óptica. Los enantiómeros se pueden aislar separadamente de la mezcla racémica mediante separación quiral tal como, por ejemplo, la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se contempla que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen no taxativamente a los diastereómeros, enantiómeros y

atropisómeros, así como sus mezclas, tales como las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, o sea tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para designar la configuración absoluta de la molécula con respecto a su(s) centro(s) quirales. Un estereoisómero particular también se puede definir como un enantiómero y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica.

El término "antropoisómero" se refiere a compuestos que tienen isomería espacial causada por la ausencia de rotación alrededor de un enlace simple, por ejemplo, en difenilos, dinafilos y otros.

El término "grupo protector" se refiere a grupos que se usan para bloquear la reactividad de grupos funcionales, tales como un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxi. Ejemplos no taxativos de grupos protectores son el t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 2- (trimetilsilil) etoxi) metilacetal (SEM), trialquilosililo, alquil(diaril)sililo o alquilo.

El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente de los compuestos de la presente invención.

"Composición farmacéutica" significa una composición que comprende el compuesto de conformidad con la invención y al menos un excipiente. El excipiente se puede seleccionar del grupo que consiste en excipientes, solventes, diluyentes, portantes, agentes auxiliares, dispensadores y detectores farmacológicamente aceptables y compatibles, vehículos de entrega tales como conservantes, estabilizadores, rellenos, trituradores, humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, espesantes, edulcorantes, fragancias, aromatizantes, agentes antibacterianos, fungicidas, lubricantes, reguladores de suministro prolongados, cuya elección y proporción depende de la naturaleza y el método de administración y dosificación. Como ejemplos de agentes de suspensión se pueden citar el alcohol isostearílico etoxilado, polioxietileno, sorbitol y sorbitol-éter, celulosa microcristalina, metagróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de estas sustancias. La protección contra la acción de microorganismos

puede ser proporcionada por una variedad de agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, ácido sórbico y mezclas similares. La composición también puede incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La acción prolongada de la composición puede lograrse con agentes que ralentizan la absorción del principio activo, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Ejemplos de portantes, solventes, diluyentes y medios de entrega adecuados son el agua, etanol, polialcoholes, así como sus mezclas, aceites vegetales (como el aceite de oliva) y éteres orgánicos inyectables (como el oleato de etilo). Como ejemplos de excipientes se pueden citar la lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares.

El almidón, el ácido algínico y sus sales, silicatos y similares son ejemplos de agentes de trituración y dispensación. Ejemplos de lubricantes son el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, talco y polietilenglicol de alto peso molecular. Una composición farmacéutica para administración oral, sublingual, transdérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, tópica o rectal del principio activo, sola o en combinación con otro principio activo, puede administrarse a animales y humanos en una forma de administración estándar como una mezcla con portadores farmacéuticos convencionales. Las formas estándar adecuadas de administración incluyen formas orales tales como tabletas, cápsulas de gelatina, píldoras, polvos, gránulos, chicles y soluciones orales, suspensiones, formas de administración sublingual y bucal, aerosoles, implantes, tópicos, transdérmicos, subcutáneos, intramusculares, intravenosos, intranasales o formas de administración intraocular y rectal.

"Sal farmacéuticamente aceptable" - significa las sales relativamente no tóxicas del compuesto declarado en la presente invención. Las sales de los compuestos descriptos en el presente documento se pueden obtener a partir de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Como ejemplos de sales así obtenidas podemos citar los hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, bisulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, oxalatos, valeratos, oleatos, palmitatos, estearatos, lauratos, boratos, benzoatos, lactatos, tosilatos, citratos, maleatos, fumaratos,

succinatos, tartratos, mesilatos, malonatos, salicilatos, propionatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, sulfamatos, y similares; sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas de origen natural sustituidas, aminas cíclicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina (Ver la descripción detallada de las propiedades de estas sales en Berge SM, et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1 - 19). En calidad de aminoácidos se pueden utilizar aminoácidos - lisina, ornitina y arginina.

"Fármaco" - significa una sustancia (o una mezcla de sustancias en forma de una composición farmacéutica) en forma de tabletas, cápsulas, inyecciones, ungüentos y otras formas ya preparadas para restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas en humanos y animales, y también para tratamiento y prevención de enfermedades, diagnóstico, anestesia, anticoncepción, cosmetología y otros.

Tratamiento", "tratamiento" y "terapia" se refieren a un método para mitigar o eliminar un trastorno biológico y/o al menos uno de sus síntomas concomitantes. El término "aliviar" una enfermedad, afección o condición significa reducir la gravedad y/o incidencia de los síntomas de una enfermedad, afección o condición. Además, las referencias en este documento al término "tratamiento" incluyen las terapias curativas, paliativas y preventivas.

En un aspecto, el sujeto del tratamiento o el paciente es un mamífero, preferiblemente un sujeto humano. El mismo puede ser hombre o mujer de cualquier edad.

El término "trastorno" - significa cualquier condición que se puede mejorar mediante el tratamiento de la presente invención. La definición de este término incluye trastornos o enfermedades crónicas y agudas, que incluyen afecciones patológicas que causan la predisposición del mamífero a la aparición de este

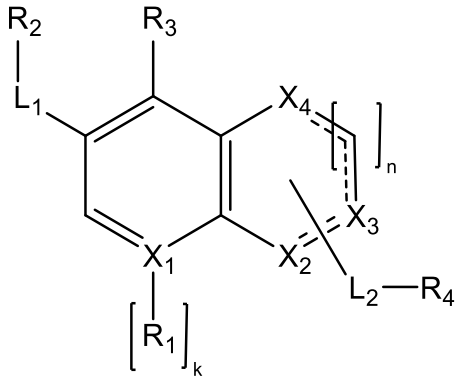
trastorno. Los ejemplos no taxativos de enfermedades a tratar incluyen enfermedades oncológicas, en particular cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer ovárico, cáncer metastásico de ovario, cáncer gástrico, cáncer gástrico metastásico, cáncer de endometrio, de la glándula salival, pulmón, riñón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de tiroides, pancreático, de próstata o cáncer de vejiga; enfermedades hemato-oncológicas, leucemia, leucemia mieloide aguda y neoplasmas malignos linfoides; trastornos neuronales, gliales, astrocitales, hipotalámicos y otros granulares, de macrófagos, epiteliales, estromales y del blastocele; trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos.

“Cantidad terapéuticamente efectiva" es la cantidad del agente terapéutico administrado durante el tratamiento que aliviará hasta cierto punto uno o más síntomas de la enfermedad que se está tratando.

En la presente descripción y en las siguientes fórmulas de la invención, a menos que el contexto indique lo contrario, las palabras "tener", "incluir" y "contener" o variaciones de las mismas, como "tiene", "tiene", "incluye", "incluye", " contiene" o "que contiene" se deben interpretar como incluyendo el entero o grupo de enteros especificado, pero no la exclusión de ningún otro entero o grupo de enteros.

Descripción detallada de la invención

En una de sus variantes, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula **I**:



I,

o de su sal farmacéuticamente aceptada o su estereoisómero,

donde X_1 representa N, C, CH;

X_2, X_3, X_4 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, NH, N, CR_{13}, CHR_{13};

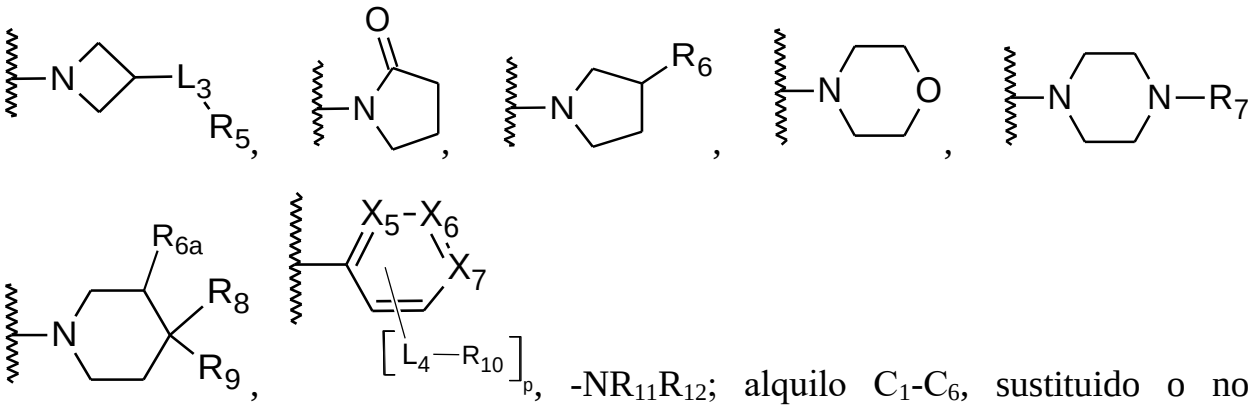
L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(R_{6b})_2-$, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, $-C(=NR_{19})-$;

n, k cada uno es seleccionado independientemente entre 0, 1;

m representa 0, 1, 2;

R_1, R_3, R_{13} cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6, NH_2;

R_2, R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de:



, -$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, $-CH_2-$, -NH-, $-C(O)-NR_{7a}-$, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y/u O, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6;

R_7, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C_6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno es independientemente seleccionado del grupo constituido por H, Hal, alquilo C_1-C_6, hidroxi, ciano, alquiloxi C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilos C_1-C_6; heteroarilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C_1-C_6; alquilo -$S(O)_2$-C_1-C_6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido por hidroxi, cicloalquilo C_3-C_6, -$NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C1-C_6 alquilo C1-C6; cicloalquilo C_3-C_6;

R_{14} cada uno independientemente representa Hal, -C(O)$NR_{17}R_{18}$, alcoxi C_1-C_6;

R_{15}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{23a}, R_{24a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C_6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por Hal, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6;

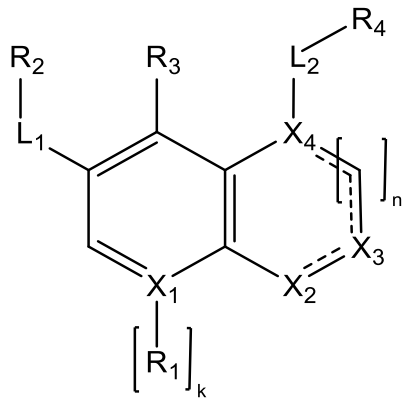
------ cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, donde R_3 es cada uno independientemente H, Hal.

En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, donde L_1, L_2 son cada uno independientemente un enlace químico, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, -C(=NH)-.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.1**:



I.1,

donde X_4 representa $C(H)_m$, N;

m representa 0, 1;

X_1 representa N, C, CH;

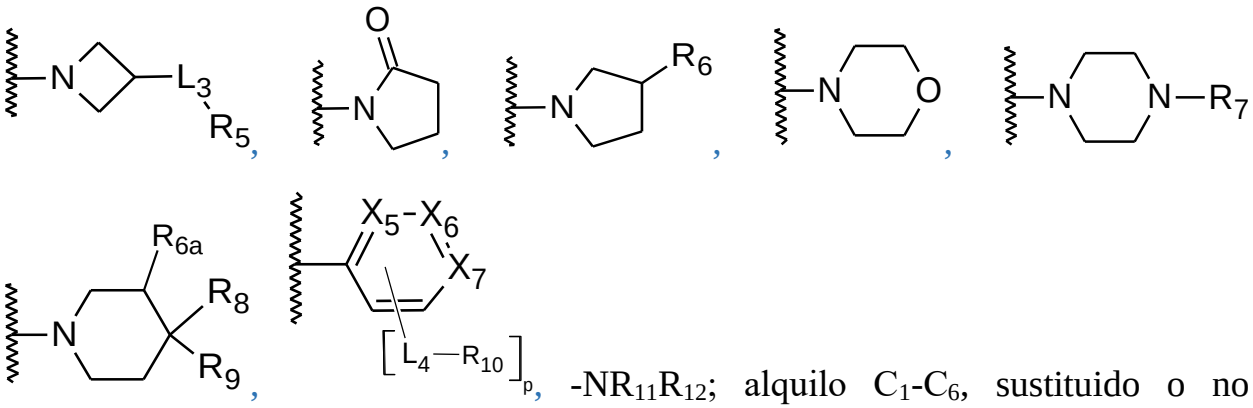
X_2, X_3 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, NH, N, CR_{13}, CHR_{13};

L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(R_{6b})_2-$, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, $-C(=NR_{19})-$;

n, k cada uno es independientemente seleccionado entre 0, 1;

R_1, R_3, R_{13} cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6, NH_2;

R_2, R_4 cada uno es independientemente seleccionado del grupo que consiste de:



-$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, $-CH_2-$, -NH-, $-C(O)-NR_{7a}-$, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, Alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N y/o O, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquilo C_1-C_6, Alquiloxi C1-C6;

R_7, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, Hal, Alquilo C1-C6, hidroxi, ciano, Alquiloxi C1-C6, Alquiloxi C1-C6 Alquilo C1-C6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios Alquilos C1-C6; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C1-C6; alquilo-$S(O)_2$-C1-C6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H; alquilo C1-C6, hidroxi sustituido o no sustituido, C_3-C_6 cicloalquilo, -$NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C_1-C_6, alquilo C1-C6; C_3-C_6 cicloalquilo;

R_{14} cada uno independientemente representa Hal, -C(O)$NR_{17}R_{18}$, alcoxi C_1-C_6;

R_{15}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{23a}, R_{24a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto de Hal, alquilo C1-C6, alcoxi C_1-C_6;

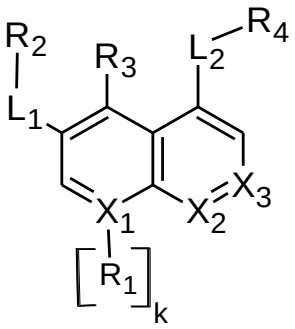
------ cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I.1**, donde R_3 es cada uno independientemente H, Hal.

En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I.1**, donde L_1, L_2 son cada uno independientemente un enlace químico, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, -C(=NH)-.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.2**:



I.2,

donde X_1 representa C, CH, N;

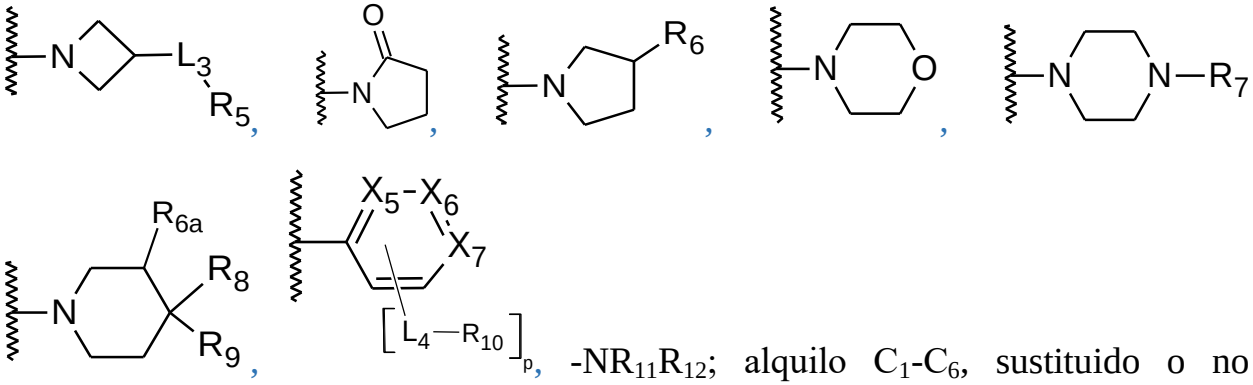
X_2, X_3 cada uno independientemente representa N, CR_{13};

L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico $-C(R_{6b})_2-$, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, $-C(=NR_{19})-$;

k representa 0, 1;

cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6, NH_2;

R_2, R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de:



-$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH_2-, -NH-, -C(O)-NR_{7a} -, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y/u O, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6;

R_7, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno es independientemente seleccionado del grupo constituido por H, Hal, alquilo C_1-C_6, hidroxi, ciano, alquiloxi C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados

entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilos C_1-C_6; heteroarilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C_1-C_6; alquilo -$S(O)_2$-C_1-C_6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido por hidroxi, cicloalquilo C_3-C_6, -$NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C1-C_6 alquilo C1-C6; cicloalquilo C_3-C_6;

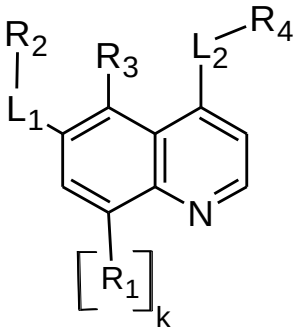
R_{14} cada uno independientemente representa Hal, -$C(O)NR_{17}R_{18}$;

R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{23a}, R_{24a}cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6;

R_{19}, R_{20} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6.

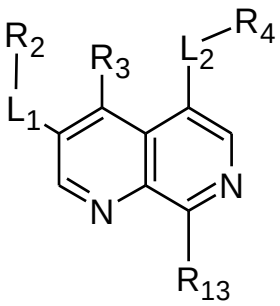
En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.4**:



I.4,

donde L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, k tienen los valores definidos anteriormente.

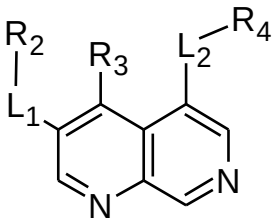
En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.5a**:



I.5a,

donde L_1, L_2, R_2, R_3, R_4, R_{13} tienen los valores definidos anteriormente.

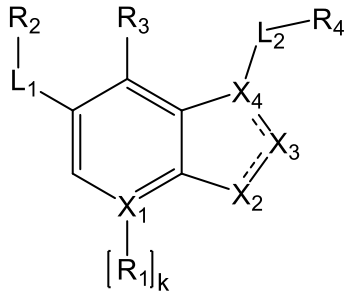
En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.5**:



I.5,

donde L_1, L_2, R_2, R_3, R_4 tienen los valores definidos anteriormente.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.6**:



I.6,

donde X_2, X_3 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, NH, N, CR_{13}, CHR_{13};

X_1, X_4 cada uno independientemente representa C, CH, N;

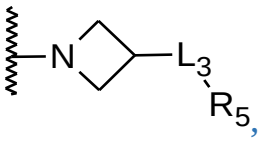
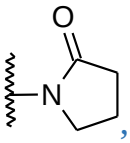
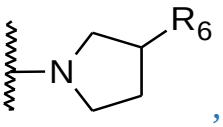
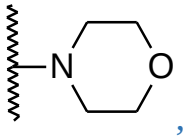
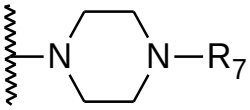
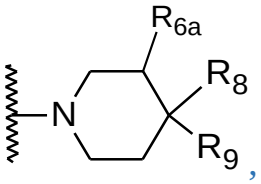
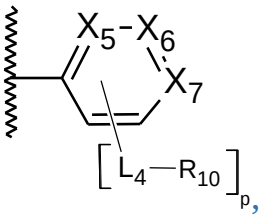
L_1, L_2 cada uno independientemente representa un enlace químico, $-C(R_{6b})_2-$, -O-, -C(O)-, -NH-, $-C(=NR_{19})-$;

k representa 0, 1;

m representa 1, 2;

R_1, R_3, R_{13} cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6, NH_2;

R_2, R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:








-$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, o sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa un enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH_2-, -NH-, -C(O)-NR_{7a}-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y/u O, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6;

R_7, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C_6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno es independientemente seleccionado del grupo constituido por H, Hal, alquilo C_1-C_6, hidroxi, ciano, alquiloxi C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados

entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilos C_1-C_6; heteroarilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C_1-C_6; alquilo -$S(O)_2$-C_1-C_6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido por hidroxi, cicloalquilo C_3-C_6, -$NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C1-C_6 alquilo C_1-C_6; cicloalquilo C_3-C_6;

R_{14} cada uno independientemente representa Hal, -$C(O)NR_{17}R_{18}$, alcoxi C_1-C_6;

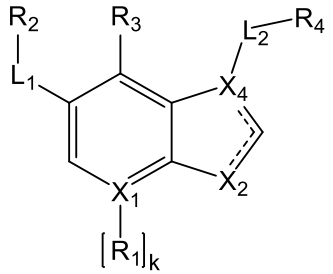
R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6;

R_{19}, R_{20} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

------ cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble.

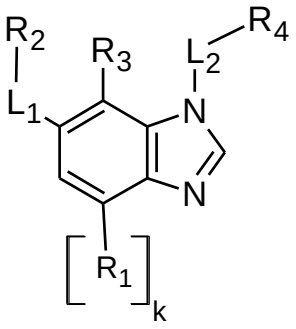
En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I.7 **I.7**:



I.7,

donde X_1, X_2, X_4, L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{13}, k ------ tienen los valores definidos anteriormente.

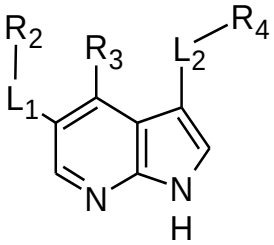
En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.8**:



I.8,

donde L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4 tienen los valores definidos anteriormente.

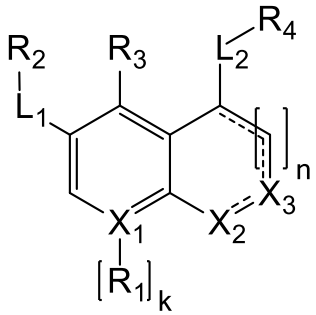
En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.9**:



I.9,

donde L_1, L_2, R_2, R_3, R_4 tienen los valores definidos anteriormente.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I.10**:



I.10,

donde X_1, X_2, X_3, L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, n, k tienen los valores definidos anteriormente.

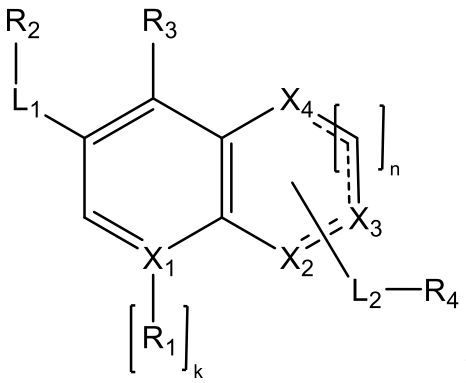
En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I, I.1-I.10**, donde R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C1-C6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, que representa fenil, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes, seleccionados del grupo compuesto de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 compuestos que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N y/o O, que representa 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, sustituido o no sustituido por uno o

varios sustituyentes, seleccionados del grupo compuesto de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, $NR_{15}R_{16}$.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **I, I.1-I.10**, donde R_{10} cada no es independientemente seleccionado del grupo compuesto por H, Hal, alquilo C_1-C_6, hidroxi, ciano, alquiloxi C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6, $-NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 compuestos que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, que representa 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilos C_1-C_6; heteroarilo de 5-6 compuestos que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, que representa tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, no sustituido o sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6; alquilo-$S(O)_2$-C_1-C_6.

Hal representa cloro, bromo, yodo y flúor.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **Ia**:



Ia,

o de su sal farmacéuticamente aceptada o su estereoisómero,

donde X_1 representa N, C, CH;

X_2, X_3, X_4 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, NH, N, CR_{13};

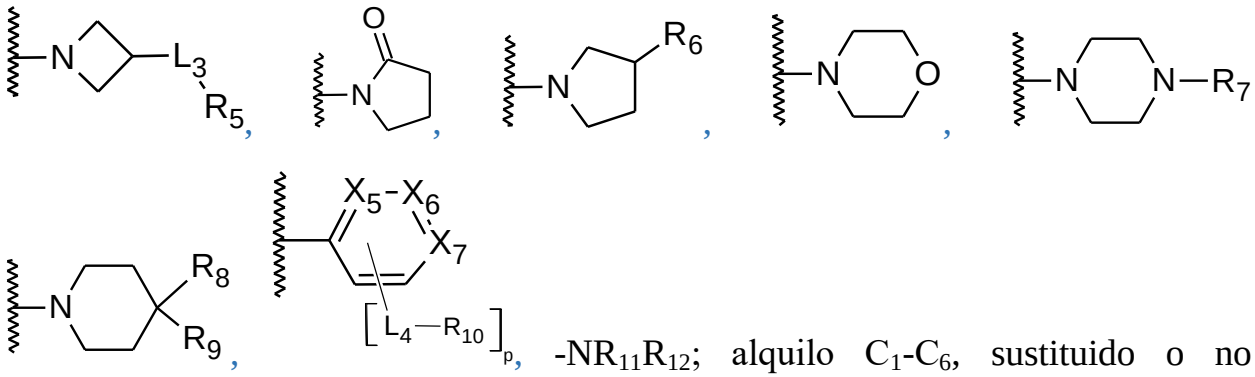
L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(R_6)_2-$, -O-, -C(O)-, -NH-, $-C(=NR_{19})-$;

n, k cada uno es seleccionado independientemente entre 0, 1;

m representa 0, 1, 2;

R_1, R_3, R_{13} cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6;

R_2, R_4 cada uno es seleccionado independientemente del grupo compuesto por:



-$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa El enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH_2-, -NH-, -C(O)-NR_7-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y/u O, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6 cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquiloxi C_1-C_6;

R_7 cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno es independientemente seleccionado del grupo constituido por H, Hal, alquilo C_1-C_6, hidroxi, ciano, alquiloxi C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilos C_1-C_6;

heteroarilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C_1-C_6; alquilo -$S(O)_2$-C_1-C_6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6;

R_{14} cada uno independientemente representa Hal, -$C(O)NR_{17}R_{18}$;

R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6;

R_{19}, R_{20} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

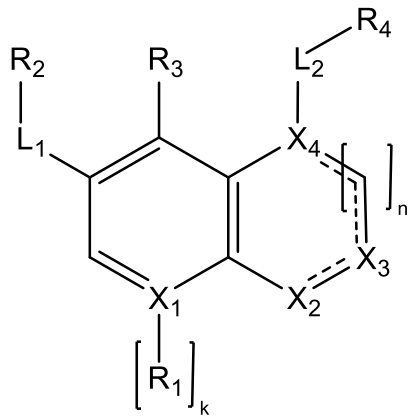
------ cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **Ia**, donde R_1, R_3 cada uno independientemente representa H, Hal.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **Ia**, donde L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -NH-, -C(=NH)-.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **Ia.1**:



Ia.1,

donde X_4 representa $C(H)_m$, NH, N;

m representa 0, 1;

X_1, X_2, X_3, L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{13}, n, k, ------ tienen los valores arriba mencionados.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **Ia.1**, donde R_1, R_3 cada uno independientemente representa H, Hal.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **Ia.1**, donde L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -NH-, -C(=NH)-.

Los compuestos descritos en la presente invención se pueden preparar como y/o se pueden usar como sales farmacéuticamente aceptables. Los tipos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes de manera no taxativa: sales de ácidos formadas haciendo reaccionar el compuesto en forma de base libre con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, ácido metafosfórico, etc.; o con un ácido orgánico tal como ácido acético, propiónico, caproico, ciclopentanopropiónico, glicólico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, málico, maleico, fumárico, trifluoroacético, tartárico, cítrico, benzoico, 3- (4-hidroxibenzoil) benzoico, cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietenfodulgo, bencenosulfónico, toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico,4- metilbiciclo [2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 4,4'-metilen-bis-3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, ácido t-butil acético, lauril sulfúrico, glucónico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, mucónico, etc.; sales de bases formadas por reacción del compuesto en forma de un ácido libre farmacéuticamente aceptable con una base inorgánica, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato, catión de metal o amonio, o con una base orgánica. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen de manera no taxativa el sodio, potasio, litio, magnesio, calcio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio; los ejemplos de bases orgánicas incluyen de manera no taxativa la amina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina), amina sustituida, incluida la amina de origen natural

sustituido (por ejemplo, lisina, arginina, histidina, cafeína, colina), amina cíclica, diciclohexilamina, procaína, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, hidrabamina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, piperidina, N-etilpiperidina.

Los contraiones correspondientes a sales farmacéuticamente aceptables pueden investigarse e identificarse usando una diversidad de métodos, que incluyen de manera no taxativa la cromatografía de intercambio iónico, cromatografía iónica, electroforesis capilar, unión por plasma inductivo, espectroscopía de absorción atómica, espectrometría de masas o cualquier combinación de los mismos.

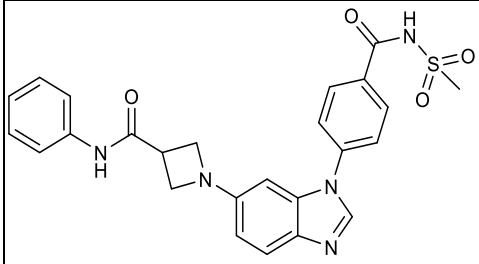
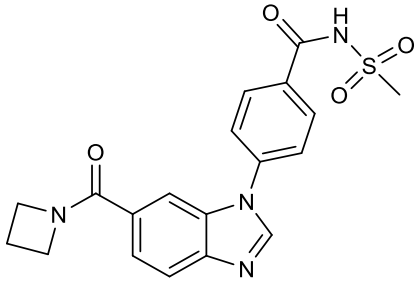
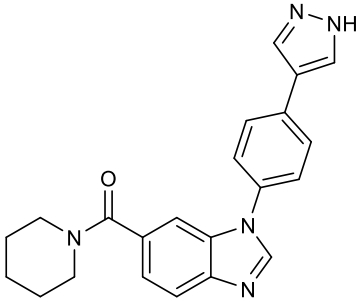
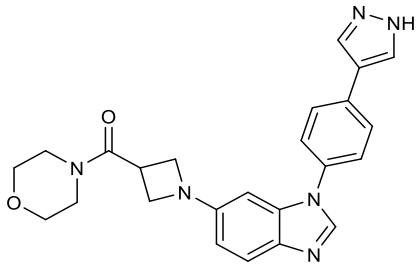
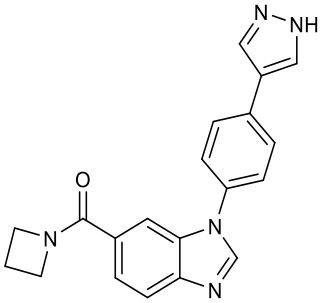
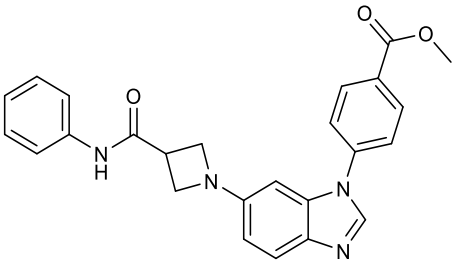
Las sales pueden reducirse utilizando al menos una de las siguientes técnicas: filtración, precipitación con un precipitante seguido de filtración, por evaporación del solvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización. Debe entenderse que la mención de una sal farmacéuticamente aceptable incluye formas sales aditivadas con solvente o formas cristalinas de las mismas, en particular solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente y se pueden formar durante el proceso de cristalización con productos farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, etc. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, y los alcoholatos se forman en el caso en que el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente patente pueden prepararse fácilmente u obtenerse mediante los métodos descritos en la presente invención. Además, los compuestos previstos en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas. En general, en la descripción de los compuestos y métodos contemplados por la presente invención las formas solvatadas se consideran como el equivalente de las formas no solvatadas.

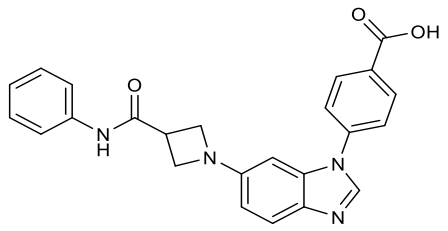
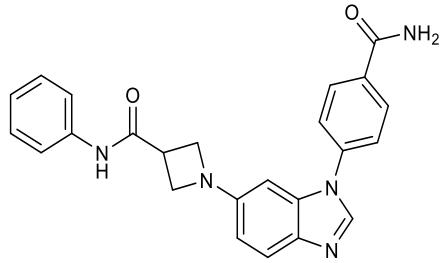
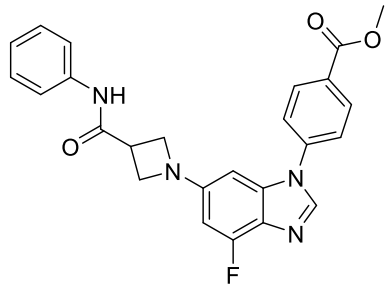
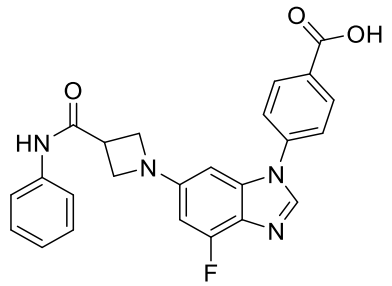
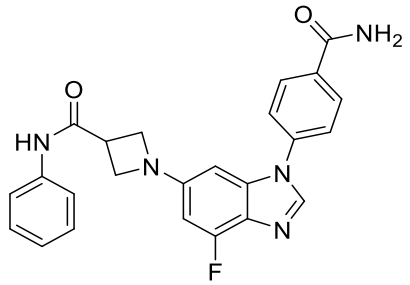
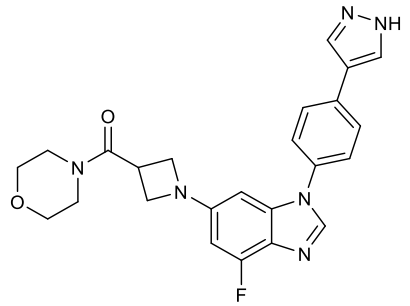
Los compuestos descritos en la presente invención se pueden presentar en diversas formas, que incluyen no taxativamente: formas no estructurales, formas trituradas y nanopartículas. Además, los compuestos descritos en la presente invención incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen cristales con diferentes estructuras de la misma composición

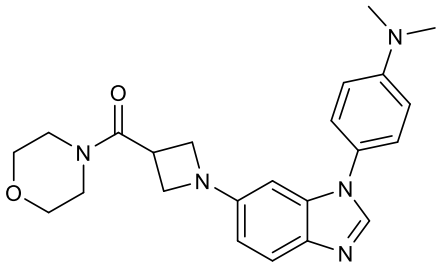
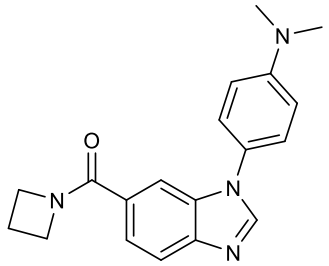
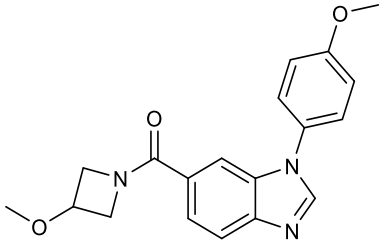
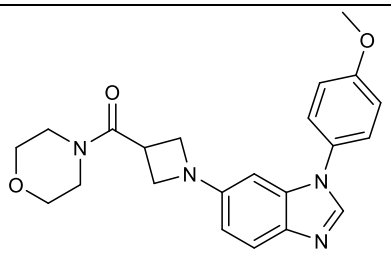
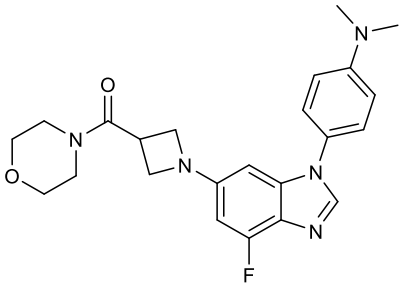
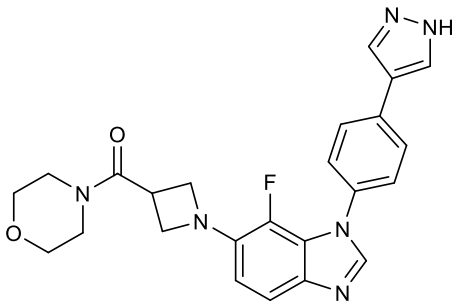
de elementos como el compuesto. Los polimorfos tienen generalmente diferente nivel de difracción de rayos X, diferentes espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores, tales como el solvente para la recristalización, el grado de cristalización y la temperatura de conservación, pueden condicionar el predomino de una forma cristalina sobre otras.

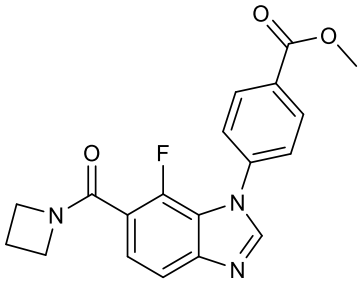
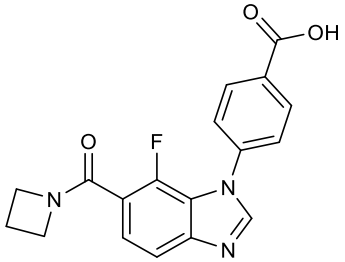
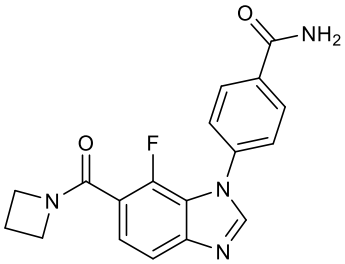
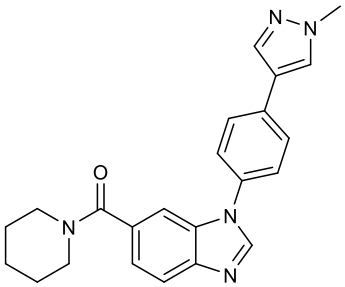
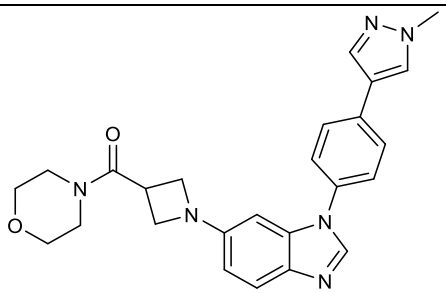
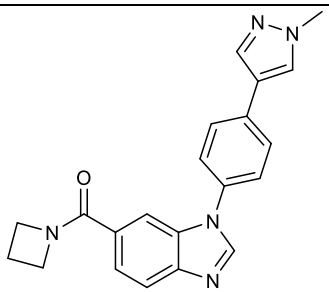
La detección selectiva y la caracterización de las sales, polimorfos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden realizar por medio de una serie de métodos, incluidos los enumerados de manera no taxativa a continuación: análisis térmico, el método de difracción de rayos X, espectroscopia, sorción de vapor y la microscopía. Las técnicas de análisis térmico enfocadas en el estudio de la descomposición termoquímica o procesos termofísicos, incluyen de manera no taxativa las transiciones polimórficas, y métodos son utilizados para analizar la relación entre las formas polimórficas, determinar la pérdida de masa, para encontrar la temperatura de vitrificación o de compatibilidad con el excipiente. Dichos métodos incluyen de manera no taxativa, la calorimetría diferencial de barrido (DSC – por sus siglas en inglés), calorimetría diferencial de barrido modular, análisis termogravimétrico (TGA), análisis termogravimétrico e infrarrojo (TG/IR). Los métodos cristalográficos incluyen de manera no taxativa los enumerados a continuación: difractómetros de un solo cristal y para polvo, como así también, fuentes sincrotrónicas. Varios de los métodos esprectroscópicos utilizados incluyen de manera no taxativa los enumerados a continuación: determinación del espectro Raman (dispersión Raman), FTIR, UVIS y RMN – resonancia magnética nuclear (de líquidos y sólidos). Los diversos métodos microscópicos incluyen de manera no taxativa los enumerados a continuación: microscopía en luz polarizada, microscopía electrónica de barrido (SEM) con análisis de rayos X por energía dispersiva (EDX), microscopía electrónica de barrido en modo de entorno natural de microscopía con EDX (en atmósfera de gas o vapor de agua), microscopía IR y microscopía Raman.

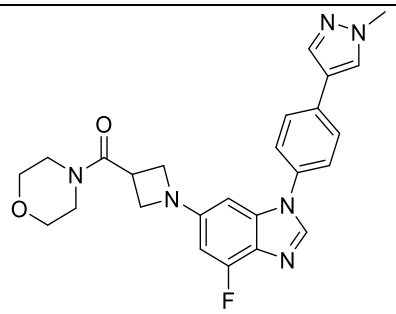
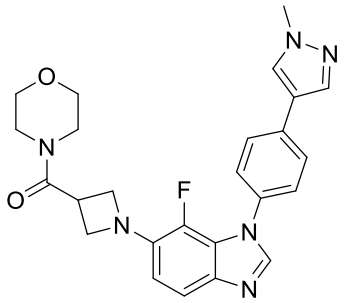
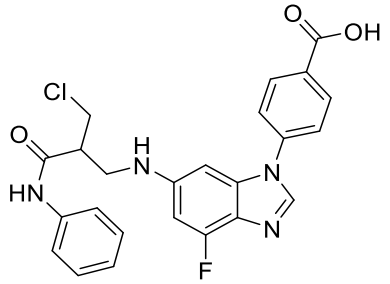
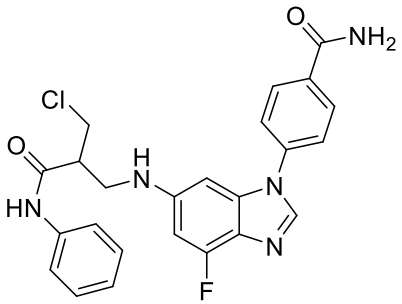
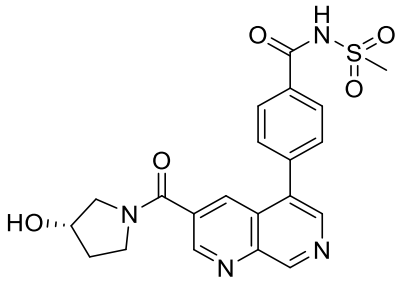
En aún otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

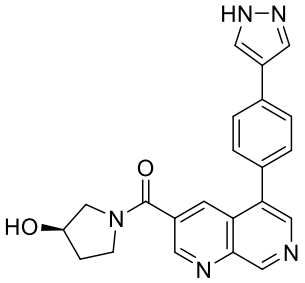
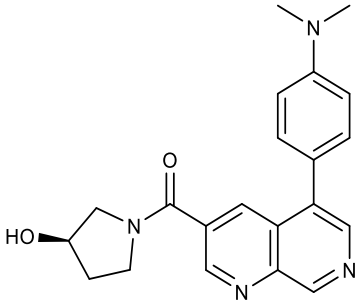
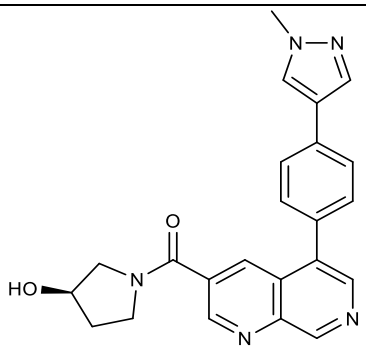
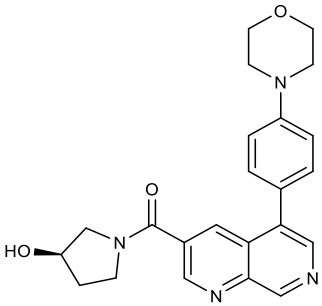
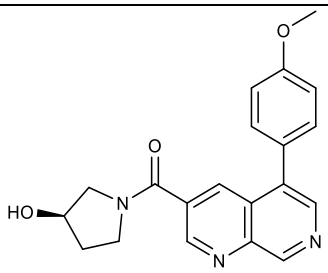
Fórmula	Denominación	Código
	1-(1-(4-((Metilsulfonilo)carbamoilo)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)-N-fenilazetidina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-1-1**
	4-(6-Azetidina-1-carbonilo)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)-N-(Metilsulfonil) benzamida	**BCD-CDK8-1-2**
	1-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)(piperidin-1-ilo)metanona	**BCD-CDK8-1-3**
	(1-(1-(4-(1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)azetidin-3-ilo)(morfolino)metanona	**BCD-CDK8-1-4**
	(1-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)(azetidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-1-5**
	4-(6-(3-(fenilcarbamoil) azetidina-1-ilo)-1H-benzo[d] imidazol-1-ilo) benzoato de metilo	**BCD-CDK8-1-6E**

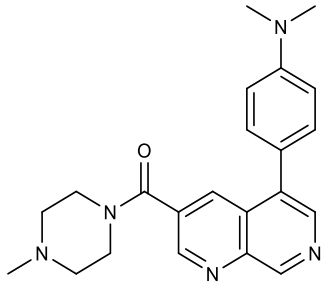
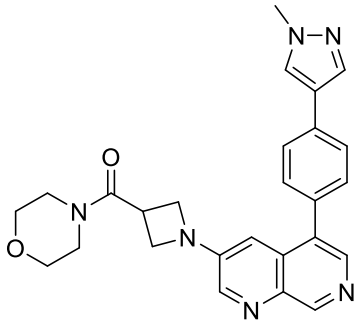
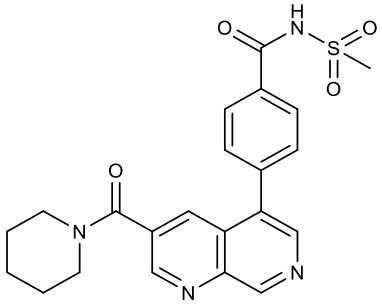
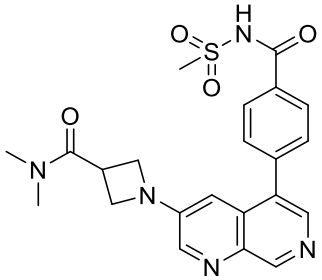
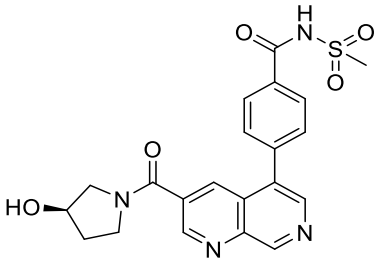
Fórmula	Denominación	Código
	Ácido4-(6-(3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo) benzoico	**BCD-CDK8-1-6A**
	1-(1-(4-Carbamoilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)-N-fenilazetidina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-1-6**
	4-(6-(3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-ilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo) benzoato de metilo	**BCD-CDK8-1-7E**
	Ácido 4-(-6-(3-(fenilcarbamoil) azetidina-1-ilo) -4-fluoro-1H-benzo[d] imidazol-1-ilo) benzoico	**BCD-CDK8-1-7A**
	1-(1(4-Carbamoilfenil) -4-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-6-ilo)-N-fenilazetidina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-1-7**
	(1-(1-(4-(1H-pirazol-4-ilo) fenil)-4-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-6-ilo)azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-8**

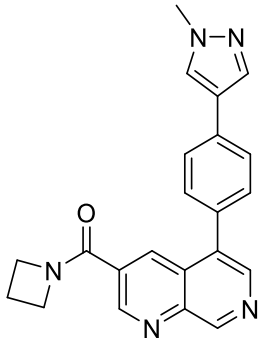
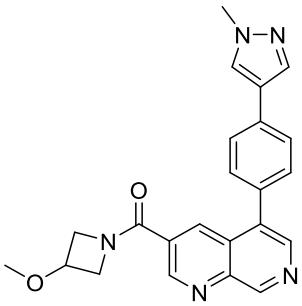
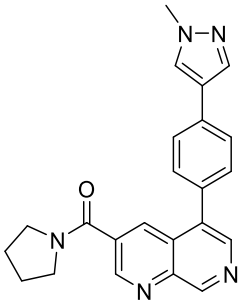
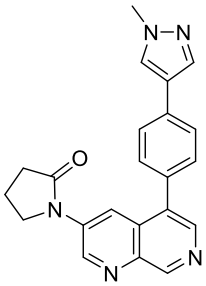
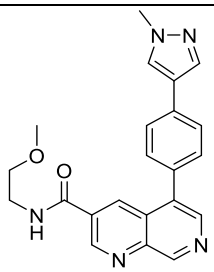
Fórmula	Denominación	Código
	(1-(1-(4-(Dimetilamino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-9**
	Azetidin-1-ilo- (1-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)metanona	**BCD-CDK8-1-10**
	(3-Metoxiazetidina-1-ilo)(1-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo) metanona	**BCD-CDK8-1-11**
	(1-(1-(4-Metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)azetidina-3-ilo)(morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-12**
	(1-(1- (4-(dimetilamino) fenil) -4-fluoro-1H-benzo [d]imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-13**
	(1-(1-(4- (1H-pirazol-4-ilo) fenil) -7-fluoro-1H-benzo[d] imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo)(morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-14**

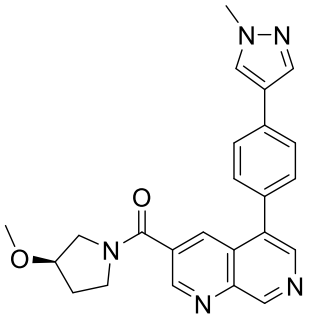
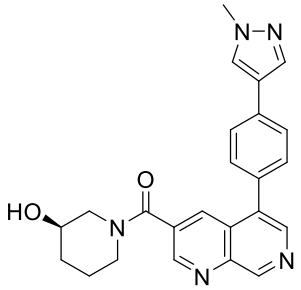
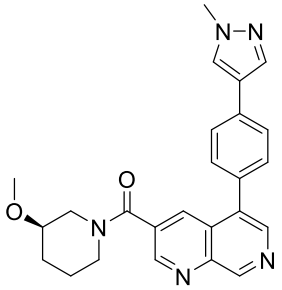
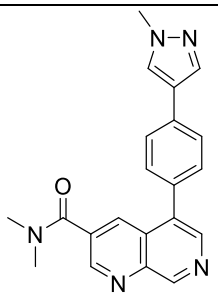
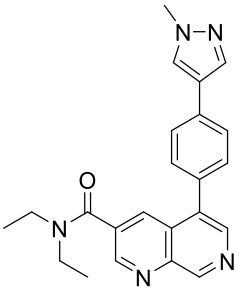
Fórmula	Denominación	Código
	4-(6-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-1-ilo)benzoato de metilo	**BCD-CDK8-1-15E**
	Ácido 4-(6-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-1-ilo) benzoico	**BCD-CDK8-1-15A**
	4-(6-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-benzo[d] imidazol-1-ilo)benzamida	**BCD-CDK8-1-15**
	(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil)-1H-benzo[d] imidazol-6-ilo)(piperidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-1-16**
	(1-(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil)-1H-benzo[d] imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-17**
	Azetidina-1-ilo(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1H-benzo[d] imidazol-6-ilo) metanona	**BCD-CDK8-1-18**

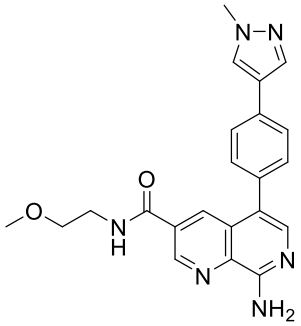
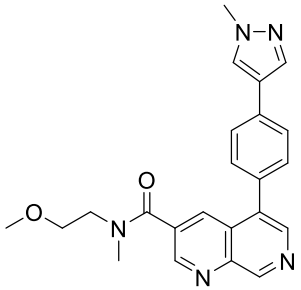
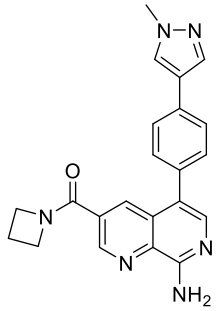
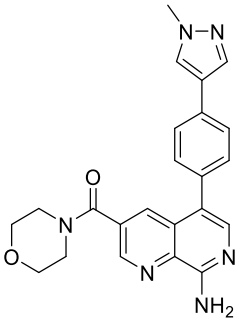
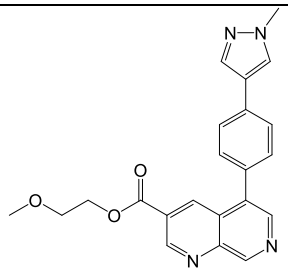
Fórmula	Denominación	Código
	(1-(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-19**
	(1-(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-1-20**
	4-(6-((2-(clorometil)-3-oxo-3-(fenilamino)propil)amino)-4-fluoro-1H-benzo [d]imidazol-1-ilo) benzamida	**BCD-CDK8-1-21A**
	Ácido 4-(6-((2-(clorometil)-3-oxo-3-(fenilamino)propil)amino)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo) benzoico	**BCD-CDK8-1-21**
	(S)-4-(3-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,7-naftiridin-5-ilo)-N- (metanosulfonil) benzamida	**BCD-CDK8-3-1**

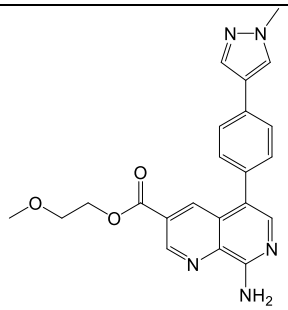
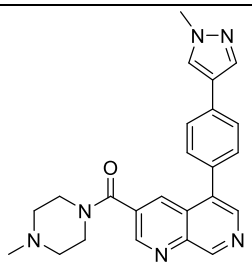
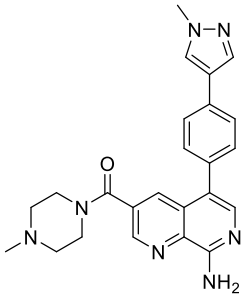
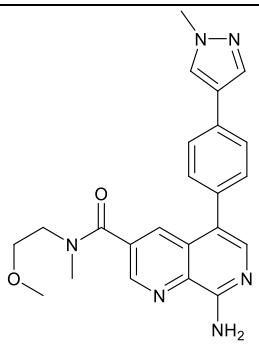
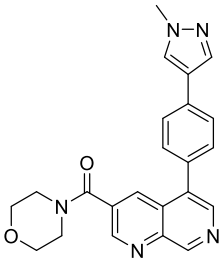
Fórmula	Denominación	Código
	(R)-(5-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-2**
	(R)-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-3**
	(R)-(3-Hidroxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-4**
	(R)-(3-Hidroxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-morfolinofenilo)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-5**
	(R)-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-metoxifenilo)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-6**

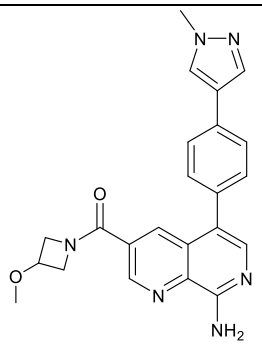
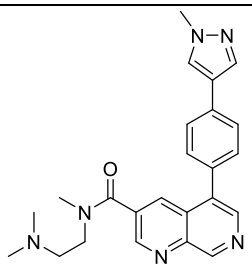
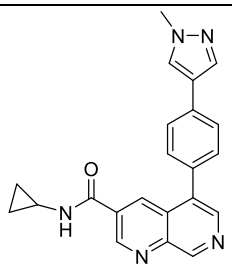
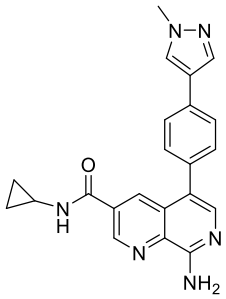
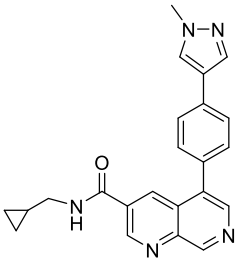
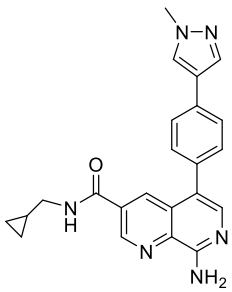
Fórmula	Denominación	Código
	(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-1,7-naftiridin-3-ilo)(4-metilpiperazina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-8**
	(1-(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-3-9**
	N-(Metilsulfonil)-4-(3-(piperidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-ilo)benzamida	**BCD-CDK8-3-11**
	N, N-Dimetil-1-(5-(4-(Metilsulfonilo)carbamoilo)feni l)-1,7-naftiridina-3-ilo) azetidina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-12**
	(R)-4-(3-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-ilo)-N- (metanosulfonilo) benzamida	**BCD-CDK8-3-13**

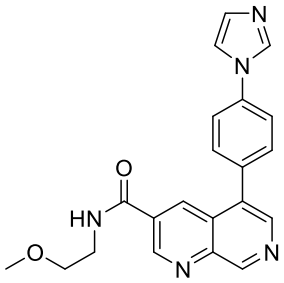
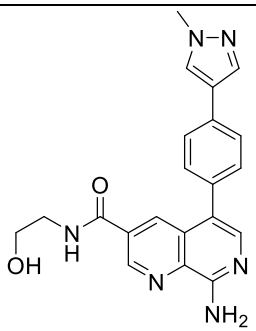
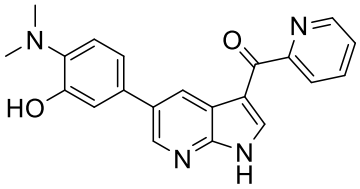
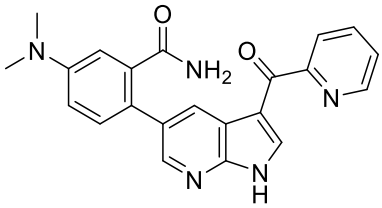
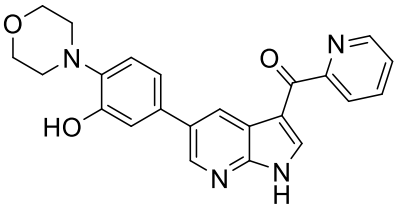
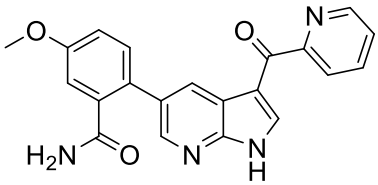
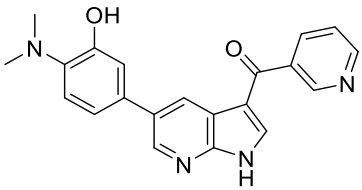
Fórmula	Denominación	Código
	Azetidina-1-ilo-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-14**
	(3-Metoxiazetidina-1-ilo (5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil) -1,7-naftiridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-15**
	(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(pirrolidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-16**
	(1-(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)pirrolidina-2-ona	**BCD-CDK8-3-17**
	N-(2-Metoxietil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-18**

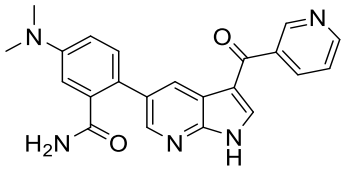
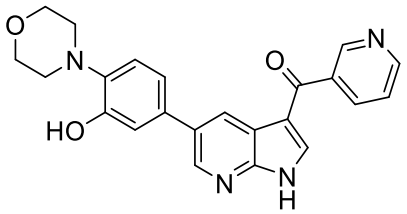
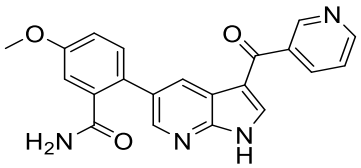
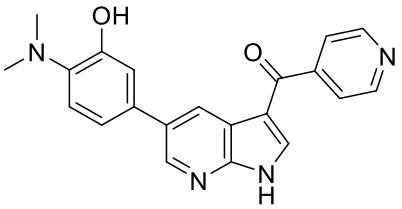
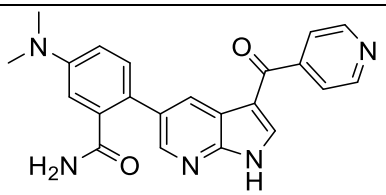
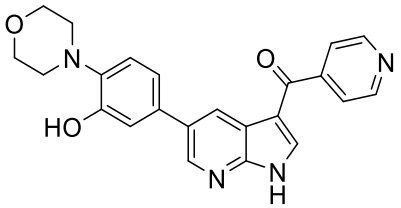
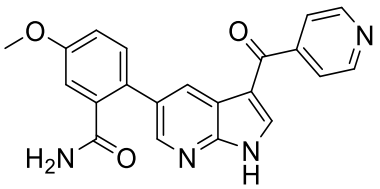
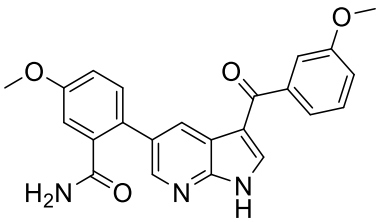
Fórmula	Denominación	Código
	(R)-3-(metoxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-iol) metanona	**BCD-CDK8-3-19**
	(R)-3-hidroxipiperidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridilo-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-20**
	(R)-3-(metoxipiperidin-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-iol) metanona	**BCD-CDK8-3-21**
	N,N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-22**
	N,N-dietil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-23**

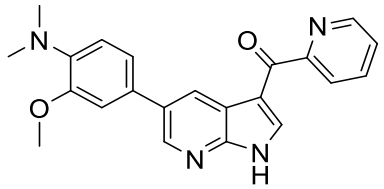
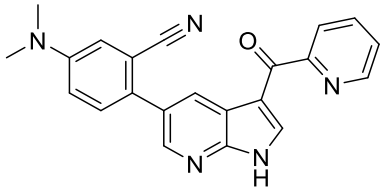
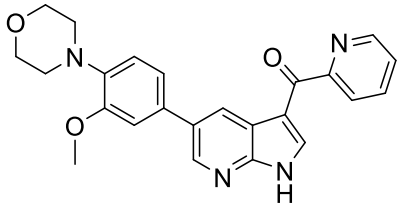
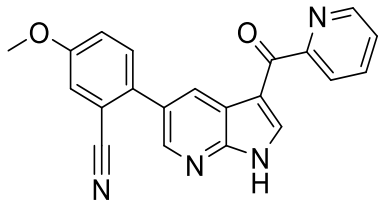
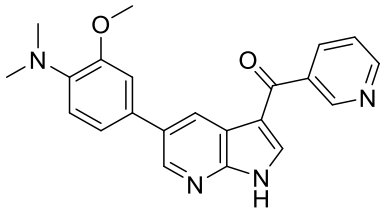
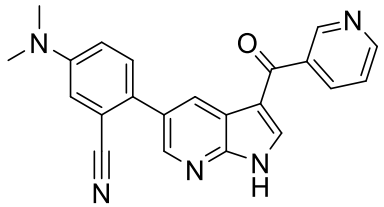
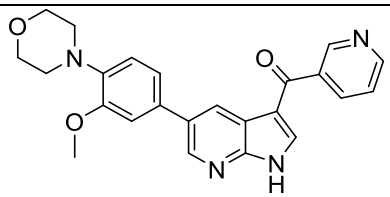
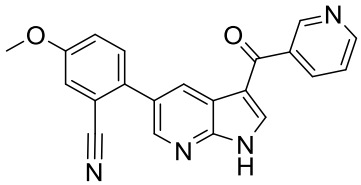
Fórmula	Denominación	Código
	8-amino-N-(2-metoxietil)-5- (4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-24**
	N-(2-Metoxietil)-N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-25**
	(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(azetidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-26**
	(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(morfolino) metanona	**BCD-CDK8-3-27**
	2-metoxietil5-[4-(metil-1-H-pirazol-4-ilo)fenil]-1,7-naftiridina-3-carboxilato	**BCD-CDK8-3-28**

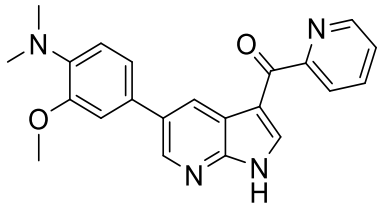
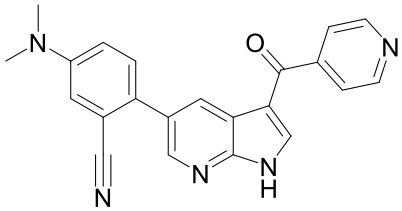
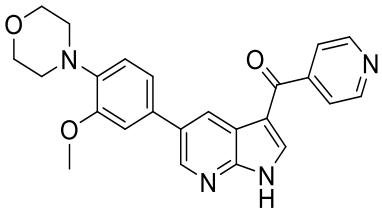
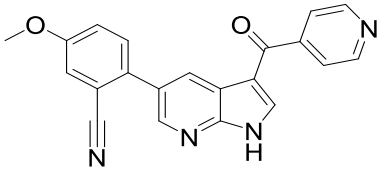
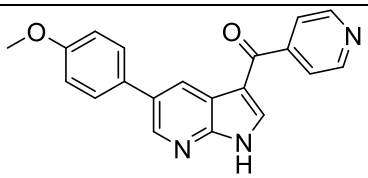
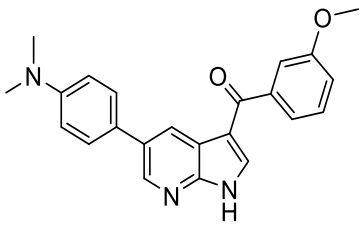
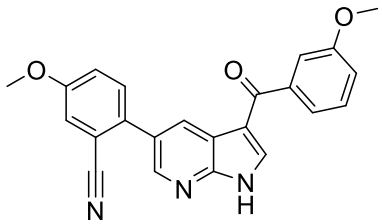
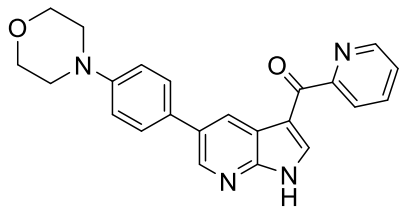
Fórmula	Denominación	Código
	2-metoxietil-8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxilato	**BCD-CDK8-3-29**
	(4-metilpiperazin-1-ilo) (5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-3-30**
	(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(4-metilpiperazina-1-iol) metanona	**BCD-CDK8-3-31**
	8-amino-N-(2-metoxietil)-N-metil-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-32**
	(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) (morfolino) metanona	**BCD-CDK8-3-33**

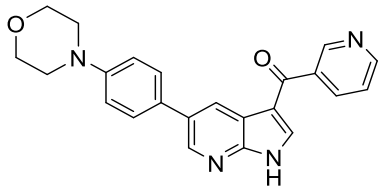
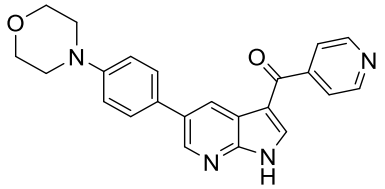
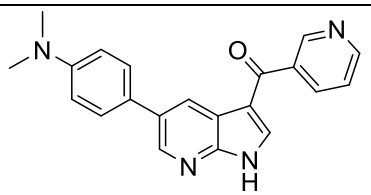
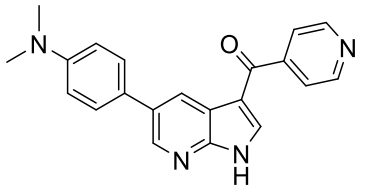
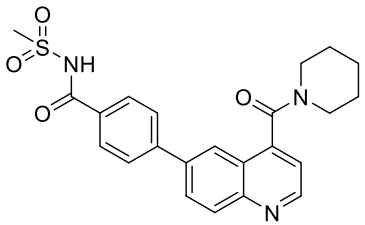
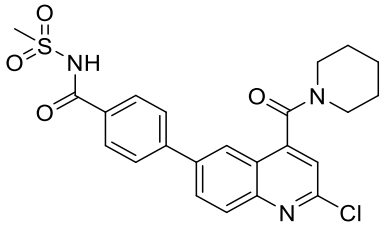
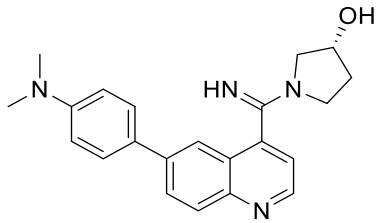
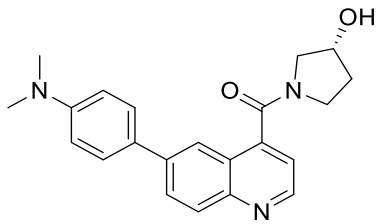
Fórmula	Denominación	Código
	(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-metoxiazetidina) metanona	**BCD-CDK8-3-34**
	N-(2-dimetilamino)etil)-N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-35**
	N-ciclopropil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-37**
	8-amino-N-ciclopropil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-38**
	N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-39**
	8-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida	**BCD-CDK8-3-40**

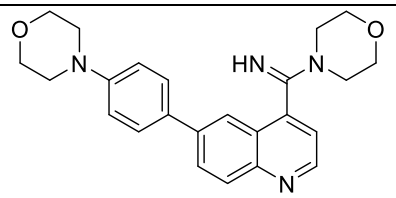
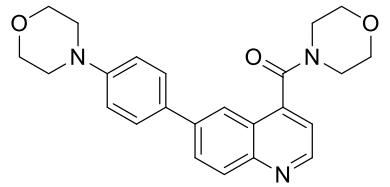
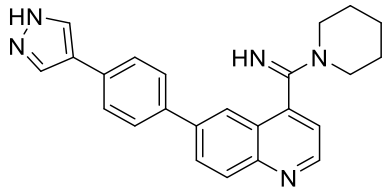
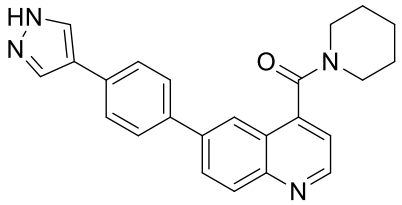
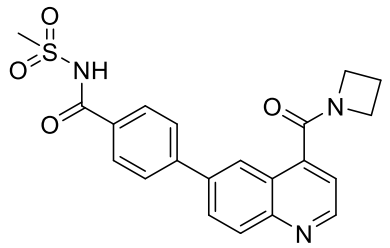
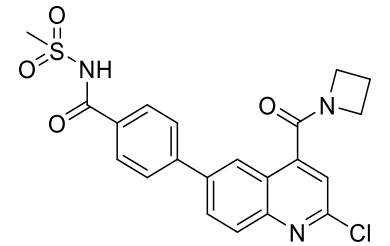
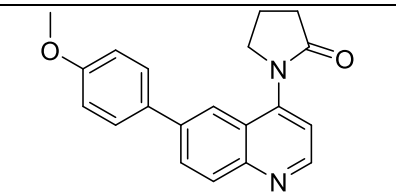
Fórmula	Denominación	Código
	5-(4(1N-imidazol-1-ilo)fenil)-N-(2-metoksietil)-1,7-naftiridina-3-ilo)carboxamida	**BCD-CDK8-3-41**
	8-amino-N-(2-hidroxietil)-5-(4-(1-metil-1N-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carbamida	**BCD-CDK8-3-42**
	(5-(4-(dimetilamino)-3-hidroxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo) (piridina-2-ilo)	**BCD-CDK8-4-1**
	5-(Dimetilamino)-2-(3-picolinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida	**BCD-CDK8-4-2**
	(5-(3-Hidroxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-2-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-3**
	5-Metoxi-2-(3-picolinoil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-ilo) benzamida	**BCD-CDK8-4-4**
	5-(4-(Dimetilamino)-3-hidroxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-5**

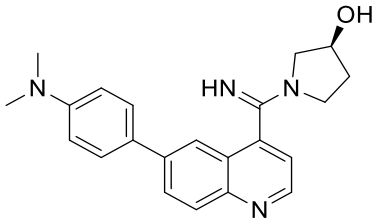
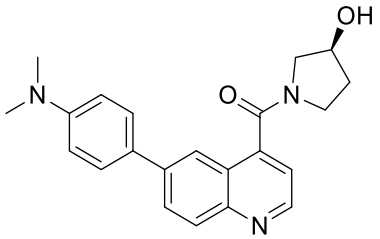
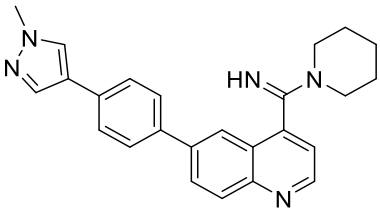
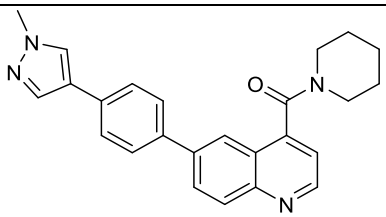
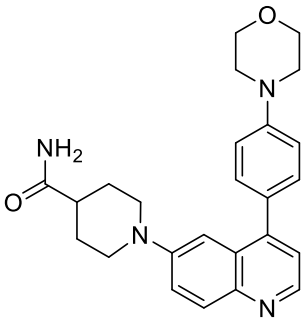
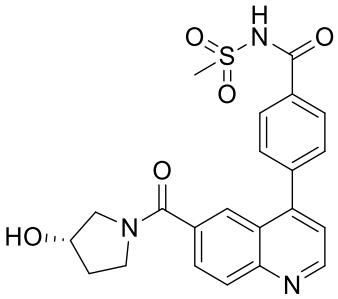
Fórmula	Denominación	Código
	5-(Dimetilamino)-2-(3-nicotinoil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-ilo) benzamida	**BCD-CDK8-4-6**
	(5-(3-Hidroxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-7**
	5-Metoxi-2-(3-nicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida	**BCD-CDK8-4-8**
	(5-(4-(dimetilamino)-3-hidroxifenil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-9**
	5-(Dimetilamino)-2-(3-isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida	**BCD-CDK8-4-10**
	(5-(3-Hidroxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-11**
	2-(3-Isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-5-metoxibenzamida	**BCD-CDK8-4-12**
	5-Metoxi-2-(3-(3-metoxibenzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida	**BCD-CDK8-4-13**

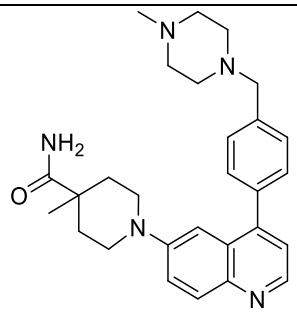
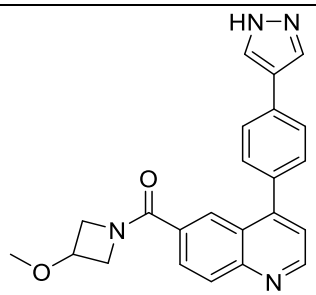
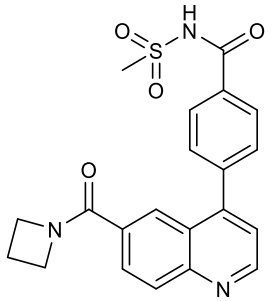
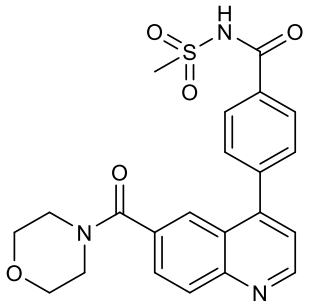
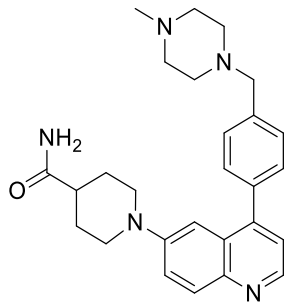
Fórmula	Denominación	Código
	(5-(4-(Dimetilamino)-3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo) (piridina-2-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-21**
	5-(Dimetilamino)-2-(3-picolinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzonitrilo	**BCD-CDK8-4-22**
	(5-(3-Metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-2-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-23**
	5-Metoxi-2-(3-picolinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzonitrilo	**BCD-CDK8-4-24**
	(5-(4-(Dimetilamino)-3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-25**
	5-(Dimetilamino)-2-(3-nicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina5-ilo)benzonitrilo	**BCD-CDK8-4-26**
	(5-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-27**
	5-Metoxi-2-(3-nicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina-5-ilo)benzonitrilo	**BCD-CDK8-4-28**

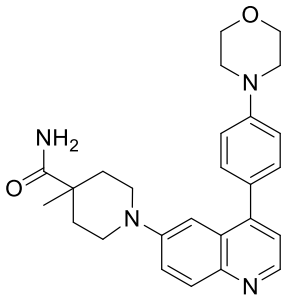
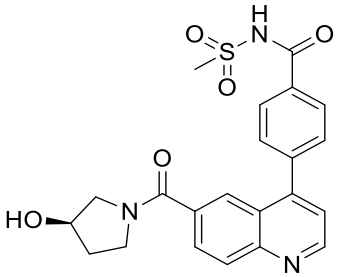
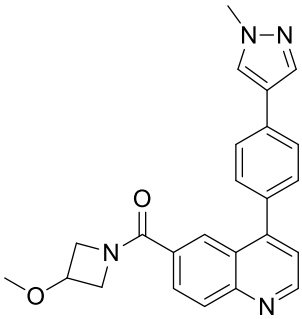
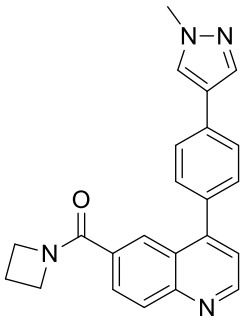
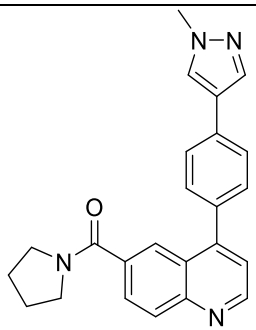
Fórmula	Denominación	Código
	(5- (4-(dimetilamino) -3-metoxifenil) -1H-pirrolo[2,3-b] piridina-3-ilo) (piridina-2-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-29**
	5-(Dimetilamino)-2-(3-isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo) benzonitrilo	**BCD-CDK8-4-30**
	(5-(3-Metoxi-4-morfolinofenil)1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-31**
	2-(3-isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-5-metoxibenzonitrilo	**BCD-CDK8-4-32**
	(5-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo)metanona	**BCD-CDK8-4-33**
	(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(3-metoxifenil) metanona	**BCD-CDK8-4-34**
	5-Metoxi-2-(3-(3-metoxibenzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzonitrilo	**BCD-CDK8-4-35**
	(5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-2-ilo)metanona	**BCD-CDK8-4-36**

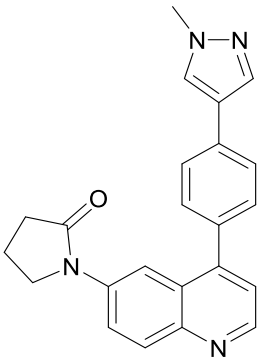
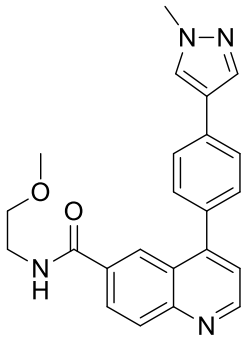
Fórmula	Denominación	Código
	(5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo)metanona	**BCD-CDK8-4-37**
	(5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo)metanona	**BCD-CDK8-4-38**
	(5-(4-(dimetilamino)fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona	**BCD-CDK8-4-39**
	(5-(4-(dimetilamino)fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo)metanona	**BCD-CDK8-4-40**
	N-(Metilsulfonil)-4-(4-(piperidina-1-carbonil)quinolina-6-ilo) benzamida	**BCD-CDK8-5-1**
	4-(4-(Piperidina-1-carbonil)-2-cloroquinolina-6-ilo)-N (Metilsulfonil)benzamida	**BCD-CDK8-5-1Cl**
	(R)-1-((6-(4-(dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(imino)metil)pirrolidina-3-ol	**BCD-CDK8-5-2i**
	R)-6-(4-(Dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-5-2**

Fórmula	Denominación	Código
	Morfolino(6-(4-morfolinofenil)quinolina-4-ilo) metanimina	**BCD-CDK8-5-3i**
	Morfolino(6-(4-morfolinofenil)quinolina-4-ilo) metanona	**BCD-CDK8-5-3**
	(6-4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanimina	**BCD-CDK8-5-4i**
	(6-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanona	**BCD-CDK8-5-4**
	4-(4-(azetidina-1-carbonil)quinolin-6-ilo)-N-(metilsulfonil)benzamida	**BCD-CDK8-5-5**
	4-(4-(azetidina-1-carbonil)-2-cloroquinolina-6-ilo) -N-(metilsulfonil) benzamida	**BCD-CDK8-5-5Cl**
	1-(6-(4-Metoxifenil)quinolina-4-il)pirrolidin-2-ona	**BCD-CDK8-5-6**

Fórmula	Denominación	Código
	(S)-1-((6-(4-(dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(imino)metil)pirrolidin-3-ol	**BCD-CDK8-5-7i**
	(S)-(6-(4-(Dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-5-7**
	(6-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanimina	**BCD-CDK8-5-8i**
	(6-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanona	**BCD-CDK8-5-8**
	1(4-(4-Morfolinofenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida	**BCD-CDK8-6-1**
	(S)-4-(6-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)quinolina-4-ilo)-N-(Metilsulfonilo) benzamida	**BCD-CDK8-6-2**

Fórmula	Denominación	Código
	4-Metil-1-(4-(4-((4-metilpiperazin-1-ilo)metil)fenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida	**BCD-CDK8-6-3**
	(4-(4-(1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)(3-metoxiazetidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-6-4**
	4-(6-(azetidina-1-carbonil) quinolina-4-ilo) -N-(Metilsulfonilo) benzamida	**BCD-CDK8-6-5**
	N-(Metilsulfonil)-4-(6-(morfolina-4-carbonil)quinolina-4-ilo)benzamida	**BCD-CDK8-6-6**
	1-(4-(4-((4-Metilpiperazina-1-ilo)metil)fenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida	**BCD-CDK8-6-7**

Fórmula	Denominación	Código
	4-metil-1-(4-(4-morfolinofenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida	**BCD-CDK8-6-8**
	(R)-4-(6-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)quinolina-4-ilo)-N-(Metilsulfonilo) benzamida	**BCD-CDK8-6-9**
	(3-Metoxiazetidina-1-ilo)(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo) metanona	**BCD-CDK8-6-10**
	Azetidina-1-ilo(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)metanona	**BCD-CDK8-6-11**
	(4-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)(pirrolidina-1-ilo) metanona	**BCD-CDK8-6-12**

Fórmula	Denominación	Código
	1-(4-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)pirrolidina-2-ona	**BCD-CDK8-6-13**
	N-(2-Metoxietil)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-carboxamida	**BCD-CDK8-6-14**

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conjunción con los siguientes esquemas sintéticos que demuestran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de base se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o mediante técnicas convencionales conocidas para cualquier especialista promedio. A un especialista promedio también le será obvio que la etapa de la introducción selectiva de la protección y la desprotección, así como el orden de estas etapas pueden realizarse en diferente sucesión, en función de la naturaleza de los sustituyentes, para finalizar con éxito la síntesis que se presenta a continuación.

Las abreviaturas usadas en esta especificación, que incluyen las descritas en los esquemas ilustrativos y los ejemplos, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas se usan de la siguiente manera:

Dimetilsulfóxido - DMSO

(±) -2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-dinaftaleno - BINAP

Ácido 4-metilbencenosulfónico - PTSA

4-dimetilaminopiridina - DMAP

N- (3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida clorhidrato -EDC·HCl

Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol – HOBt

Diisopropiletilamina – DIPEA

N, N-dimetilformamida - DMF

tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) – $Pd(PPh_3)_4$

Tetrahidrofurano – THF

2-diciclohexilfosfino-2 ', 4', 6'-triisopropilbifenil - XPhos

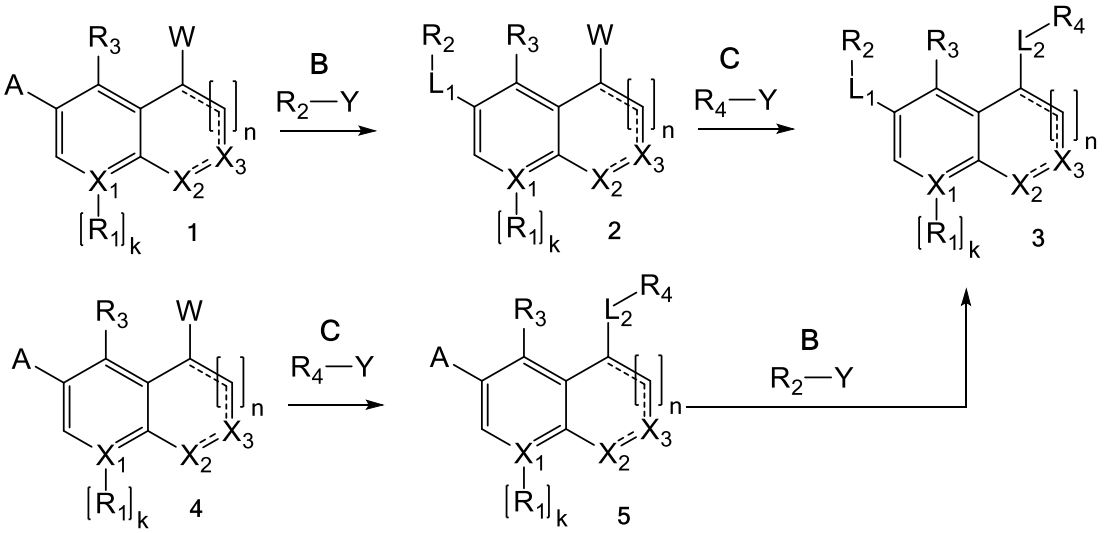
Metil tert-butil éter – MTBE

Difenil fosforil azida – DPPA

Cloruro de 2- (trimetilsilil) etoximetilo - SEMCl.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema1.



donde X_2, X_3 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, N, NH;

X_1 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(R_6)_2-$, -O-, -C(O)-, -NH-, $-C(=NR_{19})-$;

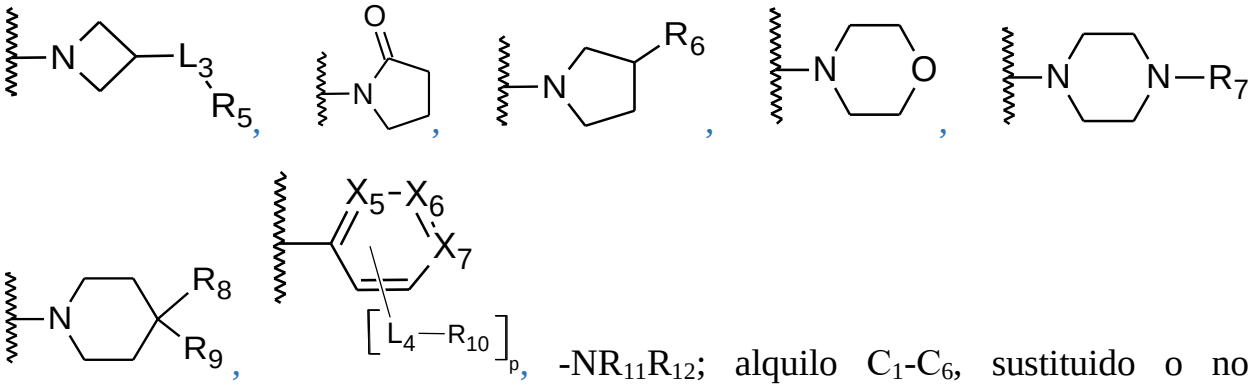
n representa 0, 1;

k representa 0, 1;

m representa 1, 2;

R_1, R_3 cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6;

R_2, R_4 cada uno es independientemente seleccionado del grupo compuesto por:



-$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa El enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH_2-, -NH-, -C(O)-NR_7-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes Hal, Alquilo C1-C6, Alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N y/o O, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, alquilo C1-C6 , Alquiloxi C1-C6 , $NR_{15}R_{16}$;

R_6 cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquiloxi C1-C6;

R_7 cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y/u oxígeno, en el que el anillo heterocíclico formado por R_8 y R_9, puede encontrarse insustituido o sustituido por 1 o 2 sustituyentes, seleccionados de un grupo oxo, Alquilo C1-C6;

R_{10} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste de H, Hal, Alquilo C1-C6 , hidroxi, ciano, Alquiloxi C1-C6 , alquiloxi C1-C6 alquilo C1-C6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados

de N, O y/o S, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilos C1-C6; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido por uno o varios Alquilos C1-C6; $-S(O)_2$-alquilo C1-C6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H, hidroxi, alquilo C1-C6, Alcoxi C1-C6, Alquiloxi C1-C6 alquilo C1-C6;

R_{14} cada uno independientemente representa Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$;

R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, Alquilo C1-C6, Alquiloxi C1-C6;

R_{19}, R_{20} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6;

Y cada uno independientemente representa H, Hal, NH_2, OH, $-B(OH)_2$, -CON(Me)-OMe, -C(O)Cl;

A, W representa H, Hal, CN, -C(O)OH, -C(O)Cl.

En el caso en que grupos OH, NH estén presentes en los reactivos de partida o compuestos intermedios, se pueden proteger con los grupos protectores (2-(trimetilsilil)etoxi)metilacetal, trialquilsililo o alquilo(diaril)sililo.

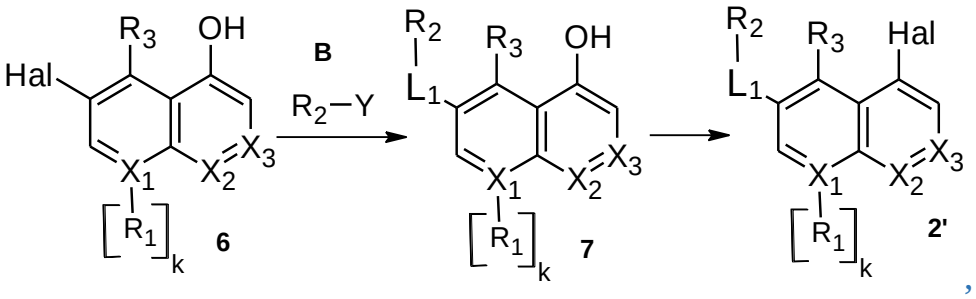
La interacción entre el compuesto **1** y el compuesto **B** para formar el compuesto **2** puede realizarse de acuerdo con las reacciones: acoplamiento de Suzuki entre un haluro de arilo **1** y un ácido aril borónico **B** en presencia de un catalizador de paladio y una base (A = Hal, Y = $-B(OH)_2$); Buchwald-Hartwig entre un haluro de arilo **1** y una amina **B** en presencia de un catalizador de paladio y una base (A = Hal, Y = H); entre el ácido carboxílico **1** y una amina **B** de acuerdo con la metodología para la preparación de un enlace amida con la participación de una carbodiimida (A = COOH, Y = H); entre el ácido carboxílico **1** y una amina **B** mediante el método de preparación de un enlace amida en presencia de una base tal como una trialquilamina (A = C(O)Cl, Y = H). Síntesis del compuesto **3** a partir del compuesto **2** y el compuesto **C** puede realizarse usando reacciones: Acoplamiento de Suzuki entre un haluro de arilo **2** y un ácido

aril borónico **C** en presencia de un catalizador de paladio y una base (W = Hal, Y = -B(OH)$_2$); Buchwald-Hartwig entre un haluro de arilo **2** y una amina **C** en presencia de un catalizador de paladio y una base (W = Hal, Y = H); entre un ácido carboxílico **2** y una amina **C** mediante el método de preparación de un enlace amida con la participación de una carbodiimida (W = COOH, Y = H); entre un cloruro de ácido carboxílico **2** y una amina **C** mediante el método de preparación de un enlace amida en presencia de una base tal como una trialquilamina (W = C(O)Cl, Y = H); entre un carbonitrilo **2** y una amina **C** según la metodología para la preparación de amidinas usando reactivos de organomagnesio (W = CN, Y = H). Síntesis del compuesto **5** a partir del compuesto **4** y el compuesto **C** puede llevarse a cabo mediante reacciones: Acoplamiento de Suzuki entre un haluro de arilo **4** y un ácido aril borónico **C** en presencia de un catalizador de paladio y una base (W = Hal, Y = -B(OH)$_2$); Buchwald-Hartwig entre un haluro de arilo **4** y una amina **C** en presencia de un catalizador de paladio y una base (W = Hal, Y = H); entre un ácido carboxílico **4** y una amina **C** mediante el método de preparación de un enlace amida con la participación de una carbodiimida (W = COOH, Y = H); entre un cloruro de ácido carboxílico **4** y una amina **C** mediante el método de preparación de un enlace amida en presencia de una base tal como una trialquilamina (W = C(O)Cl, Y = H); entre un carbonitrilo **4** y una amina **C** según la metodología para la preparación de amidinas usando reactivos de organomagnesio(W = CN, Y = H); entre el compuesto **4** y el cloruro de ácido **C** según la reacción de acilación (W =H, Y = C(O)Cl); entre un haluro de arilo **4** y la amida **C** de Weinreb mediante la reacción de Grignard (W =Hal, Y = C(O)N(Me)-OMe). a reacción entre el compuesto **5** y el compuesto **B** para formar el compuesto **3** puede llevarse a cabo mediante reacciones: Acoplamiento de Suzuki entre un haluro de arilo **5** y un ácido aril borónico **B** en presencia de un catalizador de paladio y una base (A = Hal, Y = -B(OH)$_2$); Buchwald-Hartwig entre un haluro de arilo **5** y una amina **B** en presencia de un catalizador de paladio y una base (A = Hal, Y = H); entre un ácido carboxílico **5** y una amina **B** mediante el método de preparación de un enlace amida con la participación de una carbodiimida (A = COOH, Y = H); entre un cloruro de ácido carboxílico **5** y una amina **B** mediante el método de preparación

de un enlace amida en presencia de una base tal como una trialquilamina (A = C(O)Cl, Y = H).

El compuesto **2'** es una variante del compuesto **2**, donde W representa halógeno, n = 1, y se puede preparar de acuerdo con el esquema 2.

Esquema 2.

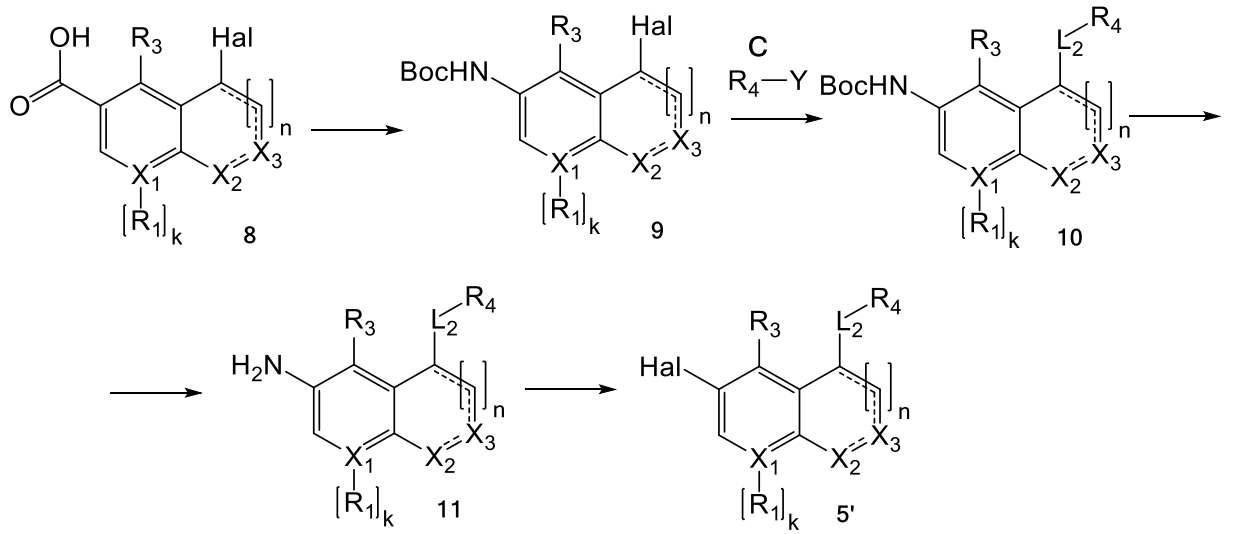


Donde X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, L_1, k, Hal, Y tienen los valores antes mencionados.

La reacción entre el compuesto **6** y el compuesto **B** para formar el compuesto **7** puede llevarse a cabo de manera similar según los métodos descritos anteriormente y usarse para preparar el compuesto **2** a partir del compuesto **1** y el compuesto **B**. El compuesto **2'** e puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **7** con haluro o oxihaluro de fósforo, como $POCl_3$, PBr_3.

El Compuesto **5'** es una variante del compuesto **5**, donde A representa halógeno, y se puede obtener a partir del compuesto **8** conforme el esquema 3.

Esquema 3.



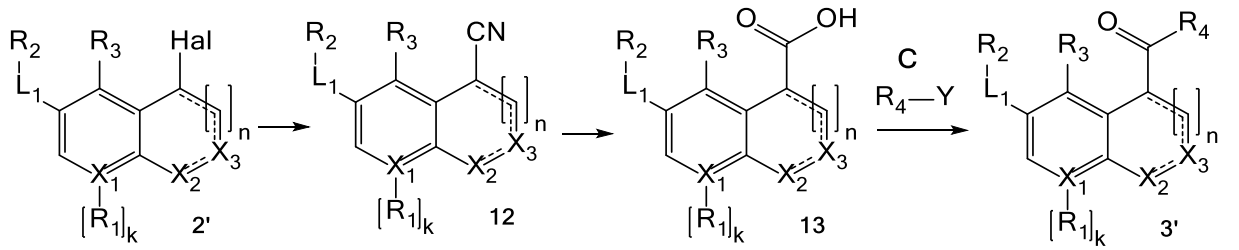
donde X_1, X_2, X_3, R_1, R_3, R_4, L_2, n, k, Hal, Y tienen los valores antes mencionados.

El compuesto **9** puede prepararse haciendo reaccionar **8** con difenilfosforil azida tert-butanol mientras mediante calentamiento. La síntesis del compuesto **10** a

partir del compuesto **9** y el compuesto **C** puede llevarse a cabo mediante las reacciones: Acoplamiento de Suzuki entre un haluro de arilo **9** y un ácido aril borónico **C** en presencia de un catalizador de paladio y una base (Y = $-B(OH)_2$); Buchwald-Hartwig entre un haluro de arilo **9** y una amina **C** en presencia de un catalizador de paladio y una base (Y = H). El compuesto **11** puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto **10** con un fuerte ácido tal como HCl o ácido trifluoroacético. El compuesto **5'** se puede obtener a partir del compuesto **11**mediante una reacción de diazotación con nitrito sódico y la posterior sustitución del grupo diazonio por un halógeno por reacción con un haluro metálico apropiado tal como yoduro potásico.

El compuesto **3'** es una variante del compuesto **3** en donde L2 es -C (O) -, y el compuesto **2'** puede convertirse en el compuesto **3'** de acuerdo con el esquema 4.

Esquema 4.

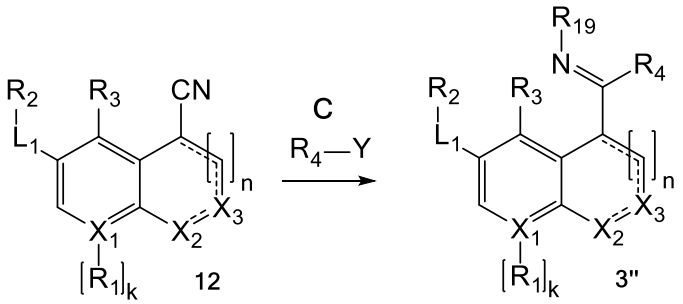


donde X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, L_1, n, k, Hal, Y tienen los valores antes mencionados.

El compuesto **12** se puede obtener a partir del compuesto **2'** mediante una reacción de cianuración en presencia de cianuro de zinc y un catalizador de paladio. El compuesto **12** se puede hidrolizar al compuesto **13** mediante la acción de una solución alcalina hidroalcohólica por calentamiento. El compuesto **3'** se puede obtener como resultado de la reacción entre un ácido carboxílico **13** y una amina **C** mediante el método de preparación de un enlace amida con la participación de una carbodiimida.

El compuesto **3''** es una variante del compuesto **3**, donde L_2 representa -C(N=R_{19})-, y el compuesto **12** se puede convertir en el compuesto **3''** conforme el esquema 5.

Esquema 5.

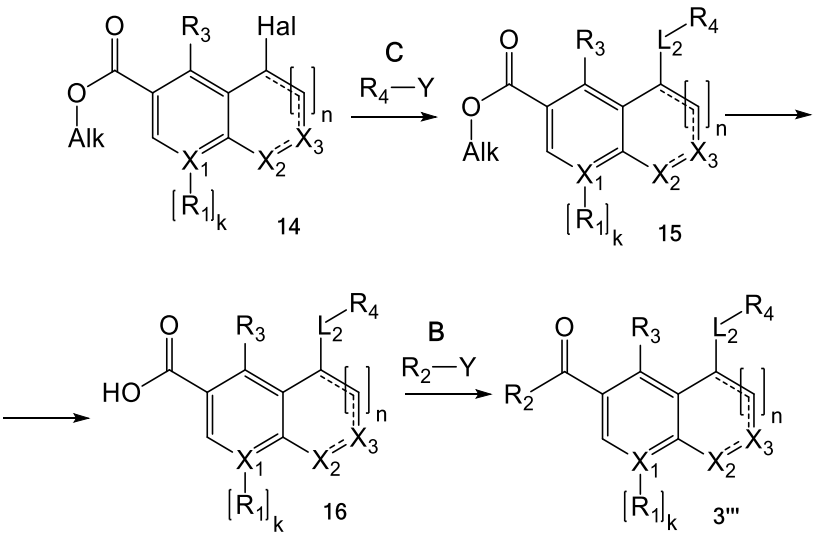


donde X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{19}, L_1, n, k, Y tienen los valores antes mencionados.

La formación de amidina **3’’** puede ocurrir como resultado de la reacción de nitrilo **12** y una amina **C** en presencia de reactivos de organomagnesio.

El compuesto **3’’’** es una variante del compuesto **3**, donde L_1 representa -C(O)-, y el compuesto **14** se puede convertir en el compuesto **3’’’** conforme el esquema 6.

Esquema 6.

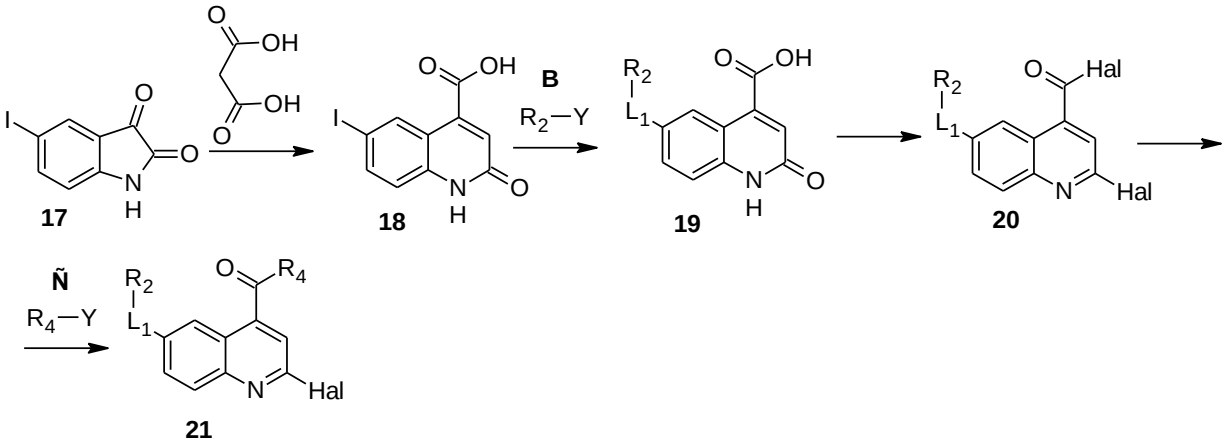


donde X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, L_2, n, k, Y, Hal tienen los valores antes mencionados.

El compuesto **15** se puede obtener a partir del compuesto **14** de manera análoga a los métodos descritos anteriormente y usarse para preparar el compuesto **10** a partir del compuesto **9** y el compuesto **C**. El compuesto **16** puede sintetizarse hidrolizando el compuesto **15** con una solución alcohólica acuosa de álcali. La reacción entre el compuesto **16** y el compuesto **B** para formar **3’’’** se puede llevar a cabo en presencia de una carbodiimida y una base.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema 7.

Esquema 7.

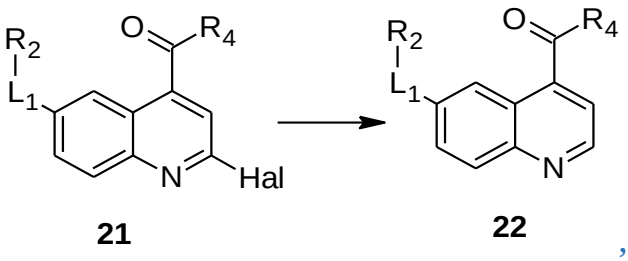


donde R_2, R_4, L_1, Y, Hal tienen los valores antes mencionados.

El compuesto **18** se puede obtener mediante la reacción del compuesto **17** con ácido malónico por calentamiento. El compuesto **19** se puede obtener por las reacciones de Acoplamiento de Suzuki entre un haluro de arilo **18** y un ácido aril borónico **B** en presencia de un catalizador de paladio y una base (Y = $-B(OH)_2$) o Buchwald-Hartwig entre un haluro de arilo **18** y una amina **B** en presencia de un catalizador de paladio y una base (Y = H). El compuesto **20** se puede obtener por reacción con un agente halogenante deshidratante, tal como cloruro de tionilo.

El compuesto **21** se puede obtener por reacción entre el compuesto **20** y una amina **C**.

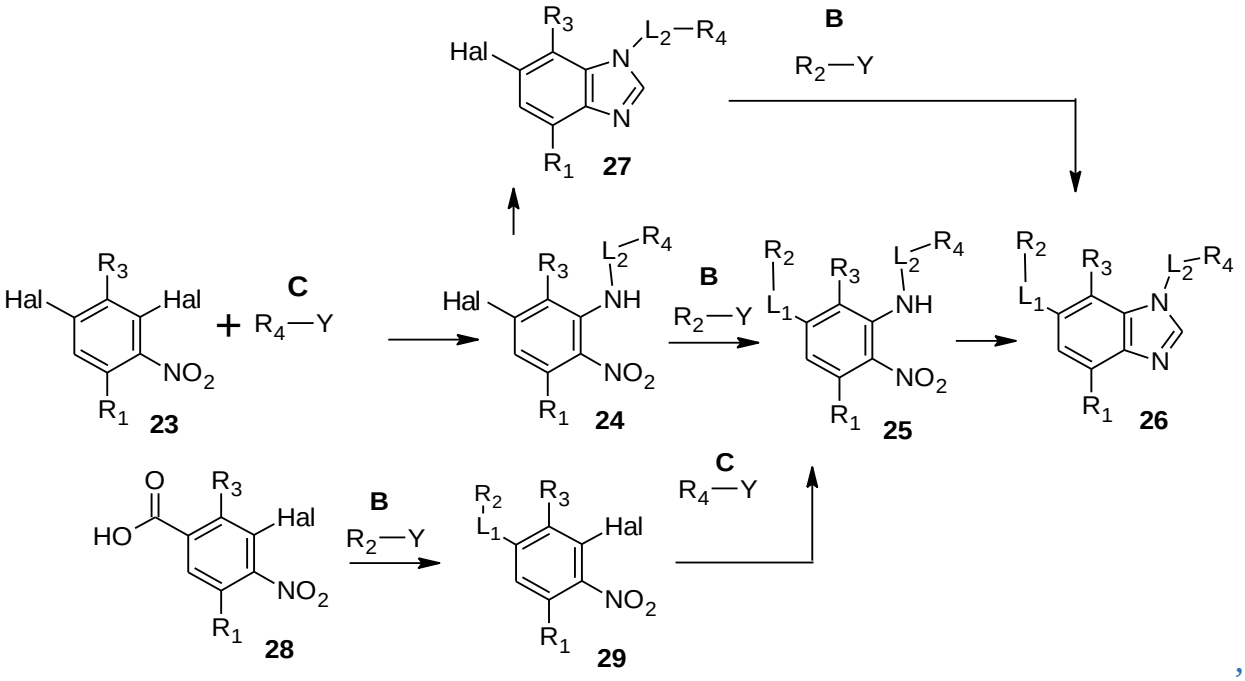
El presente método de producción puede comprender además la etapa de conversión del compuesto **21** en el compuesto **22** en presencia de trialquilamina, Pd/C en una atmósfera de hidrógeno.



donde R_2, R_4, L_1, Hal tienen los valores antes mencionados.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el esquema 8.

Esquema8.



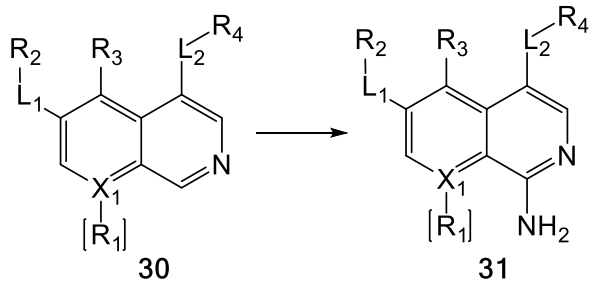
donde R_1, R_2, R_3, R_4, L_1, L_2, Y, Hal tienen los valores antes mencionados.

La reacción del compuesto **23** con la amina **C** se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como t-butóxido potásico o diisopropiletilamina en DMSO para producir el compuesto **24**. El compuesto **24** se puede convertir en el compuesto **25** por reacción con un compuesto **B** en presencia de un catalizador tal como un compuesto complejo de paladio con ligandos organofosforados. El compuesto **26** se puede obtener a partir del compuesto **25** mediante la reacción de reducción con hidrógeno a Pd/C, seguido de ciclación por la acción de trialkilortoefira de ácido fórmico con catálisis ácida. La reacción del ácido nitrobenzoico sustituido **28** con el compuesto **B** se puede llevar a cabo en presencia de una base no nucleófila tal como una trialquilamina y una carbodiimida para dar el compuesto **29**. La reacción del compuesto **29** y la amina **C** cuyo resultado es el compuesto **25** se realiza de manera análoga a los métodos descritos anteriormente y usados para preparar el compuesto **24** a partir del compuesto **23** y el compuesto **C**. La conversión del compuesto **24** en el compuesto **27** se puede lograr de una manera análoga a los métodos descritos anteriormente y se usa para preparar el compuesto **26** a partir del compuesto **25**. El compuesto **27** se puede convertir en el

compuesto **26** de una manera análoga a los métodos utilizados para obtener el compuesto **25** a partir del compuesto **24**.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 9.

Esquema 9.



El compuesto **30** se puede convertir en el compuesto **31** por reacción con un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico o peróxido de hidrógeno para producir el N-óxido, seguido por la reacción del N-óxido resultante con un haluro de ácido sulfónico tal como cloruro de benceno sulfónico o cloruro de tosilo, y la posterior reacción con una amina tal como la etanolamina o isopropilamina.

En el caso en que grupos OH, NH estén presentes en los reactivos de partida, compuestos intermedios, se pueden proteger grupos protectores de (2- (trimetilsilil) etoxi) metilacetal, trialquilsililo o alquilo (diaril) sililo. La desprotección puede llevarse a cabo en las etapas finales de la síntesis mediante un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético.

En el caso donde los radicales R_2, R_4 contienen el grupo éster -$COOC_1$-alquilo C_6, en las estructuras finales, este grupo éster puede ser se convierte en un grupo -COOH por reacción con bases fuertes, tales como hidróxido de litio, sodio o potasio, seguido de tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico o cítrico. Además, dicho grupo -COOH puede convertirse en el grupo funcional -$C(O)NH_2$ por reacción con cloruro de amonio en presencia de carbodiimida; o puede convertirse en el grupo funcional alquilo -C(O)-NH-$S(O)_2$-C_1-C_6 por reacción con alquilo-C_1-C_6-$S(O)_2$-NH_2. En el caso en el que los radicales R_2, R_4 contienen el grupo funcional CN en las estructuras finales, se puede hidrolizar en el grupo de función -$C(O)NH_2$. El grupo NH en resto heterocíclico, tal como un pirazol, se puede convertir en un grupo alquilo N-C_1-C_6 con reactivos alquilantes tales como

yoduro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de isopropilo, en presencia de una base tal como hidruro de sodio. El grupo alquilo $-OC_1-C_6$ puede convertirse en un grupo OH por reacción con $AlCl_3$ por calentamiento. El anillo de azetidina se puede abrir por la acción de un ácido hidrácido, tal como ácido clorhídrico, para formar un producto de adición de haluro de hidrógeno. Los compuestos intermedios pueden ser opcionalmente preparados y aislados como sales de ácidos, por ejemplo, clorhidrato, trifluoroacetato y similares, o con bases, por ejemplo, de sodio, potasio, amonio y sales de trialquilamonio y otras.

La presente invención también se refiere a un método de inhibición de la actividad biológica de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 en un sujeto que consiste en que consiste en contactar las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 con un compuesto descrito en este documento.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización más de la invención, la composición farmacéutica de la invención está destinada a prevenir o tratar una enfermedad o trastorno, por la activación de la proteína quinasa dependiente de ciclina CDK8/19. En aún otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención destinada a prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación de la proteína quinasa CDK8/19, donde la enfermedad o trastorno mediado por la activación dependiente de la proteína CDK8/19, enfermedad hemato oncológica. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención está destinada a la prevención o el tratamiento del cáncer colorrectal, melanomas, melanoma metastásico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de ovario metastásico, carcinoma gástrico metastásico, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene, por ejemplo, aproximadamente de 10% hasta aproximadamente 100% de ingredientes

activos, preferiblemente de 20% hasta 60%. Se sobreentiende que el contenido del ingrediente o los ingredientes activos en la dosis individual de cada forma de dosificación no constituye indefectiblemente una cantidad efectiva, ya que la cantidad efectiva deseada se puede lograr administrando varias formas de dosificación unitarias.

La composición típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen sustancias tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, sustancias hidrófilas o hidrófobas, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para el que se usa el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan generalmente en base a solventes reconocidos por los expertos en la técnica para que sean seguros para la administración a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles en agua o se mezclan con agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen el agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las composiciones también pueden incluir uno o más tapones, agentes estabilizantes, sustancias surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes matificantes, agentes de deslizamiento, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, fragancias, aromatizantes y otros aditivos conocidos para obtener un buen aspecto del fármaco o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, un medicamento).

Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir sales, solvatos e hidratos de los compuestos de la presente invención, o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son generalmente adecuadas para administración oral. La ingesta oral de un fármaco es

la toma del medicamento por boca (del latín *per os, oris*), tragando el compuesto medicinal. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía bucal, lingual o sublingual, por lo que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formas de dosificación adecuadas para administración oral, bucal, lingual o sublingual incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como tabletas; gránulos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas (incluidas las que contienen líquido); formas masticables; geles; formas de dosificación rápidamente solubles; películas; supositorios; aerosoles; y parches bucales / mucoadhesivos.

Las formas de dosificación líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formas de dosificación pueden usarse como cargas en cápsulas blandas o duras (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa) y típicamente contienen un vehículo tal como agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formas de dosificación líquidas también se pueden fabricar restaurando un sólido, por ejemplo, de un sachet.

Conforme la presente invención, los compuestos pueden también administrarse de manera parenteral. La expresión « administración parenteral » del fármaco utiliza en el presente documento incluye cualquier modo de administración que se caracteriza por del daño físico de la integridad del tejido del sujeto y la administración de la composición farmacéutica a través de la disrupción tisular, que normalmente da como resultado la entrada directa en el torrente sanguíneo, músculo u órgano interno. De tal manera, la administración parenteral incluye, entre otros, la administración de la composición farmacéutica por inyección, a través de una incisión quirúrgica, por aplicación de la composición a través de una penetración del tejido no quirúrgica, etc. En particular, se considera que la administración parenteral incluye, entre otros, la administración subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intratecal, intraventricular, intrauretral, intracraneal, inyección o infusión intraarticular; y técnicas de infusión

de diálisis renal. La administración intratumoral, por ejemplo, la inyección intratumoral, también puede ser útil. También se contemplan la perfusión regional.

Las formas medicinales de compuestos farmacéuticas para la toma parenteral, generalmente contienen un ingrediente activo, en conjunción con un portador aceptable, tal como agua estéril o soluciones isotónicas estériles. Dichas formas de dosificación pueden fabricarse, envasarse o venderse en una forma adecuada para administración intravenosa en bolo o continua. Las formas inyectables pueden fabricarse, envasarse o venderse en una forma estándar, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples que contengan un conservante. Las formas para administración parenteral incluyen, entro otras, suspensiones, soluciones, emulsiones en bases acuosas o de aceite, pastas, etc.

Las formas medicinales pueden realizarse para su liberación de forma inmediata o modificada. Las formas de liberación modificada, incluyen la diferida, retardada, pulsátil, controlada, dirigida y programable.

Una realización de la presente invención se refiere al método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, que implica administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Aún otra realización de la presente invención se refiere al método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, que sea una enfermedad oncológica o hemato oncológica y cuyo tratamiento implica administrar el compuesto descripto en el presente documento o una composición farmacéutica según la presente invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Aún otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento descripto anteriormente,donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica es seleccionada del grupo compuesto por el cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata,

cáncer de ovario metastásico, cáncer metastásico de estómago, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas.

Se entiende que los compuestos según la presente invención se pueden usar en los métodos de tratamiento como se describió anteriormente, se pueden usar en la curación como se describió anteriormente y/o se pueden usar en la fabricación de medicamentos para tratamiento como se describió anteriormente.

Los términos "prescripción conjunta", "asignados conjuntamente" y "en junto con" utilizados en el presente documento y que se refieren a los compuestos con uno o más agentes terapéuticos diferentes, significan, se refieren o incluyen lo siguiente:

- la administración simultánea de tal combinación de un compuesto de la presente invención y un agente terapéutico a un paciente que necesita tratamiento cuando dichos componentes están formulados conjuntamente, en la misma formas de dosificación de las cuales los componentes mencionados se liberan de manera prácticamente simultánea,
- la administración simultánea de tal combinación de un compuesto de la presente invención y un agente terapéutico a un paciente que necesita tratamiento cuando dichos componentes están formulados por separado en diferentes formas de dosificación administradas sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente, después de lo cual los componentes se liberan de manera prácticamente simultánea,
- la administración secuencial de tal combinación del compuesto de la presente invención y un agente terapéutico a un paciente que necesita tratamiento, cuando tales componentes están formulados por separado en formas de dosificación diferentes que se administran en tiempo secuencial, con un intervalo significativo de tiempo entre cada administración, después de lo cual los componentes indicados se liberan en diferentes momentos; como así también

- la administración secuencial de tal combinación de compuesto de la presente invención y un agente terapéutico a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes están formulados conjuntamente en una única forma de dosificación de la cual la liberación de sus componentes se produce de manera controlado, después de lo cual los mismos se liberan en un mismo y/o diferente momento, y donde cada parte puede ser administrada por la misma o diferente vía.

Los expertos en este campo saben que las dosis terapéuticamente eficaces pueden variar si los fármacos se utilizan en un tratamiento combinado. Los métodos para la determinación experimental de las dosis terapéuticamente efectivas de los fármacos y otros agentes para uso en tratamientos combinados están descriptos en la literatura sobre el tema. Por ejemplo, el uso de una dosis uniforme, es decir, la administración de dosis más frecuentes y más pequeñas para minimizar los efectos secundarios tóxicos, ya está descripto en la literatura sobre el tema. El tratamiento combinado también incluye el tratamiento periódico que comienza y se detiene en diferentes momentos de acuerdo con el plan de tratamiento del paciente. En la terapia combinada descripta en la presente patente, las dosis de los compuestos coadministrados indudablemente variarán dependiendo del tipo de medicamento auxiliar utilizado, la especificidad del medicamento utilizado, la enfermedad o condición que se está tratando, etc.

Además, los compuestos descritos en la presente invención también se pueden usar en combinación con procedimientos que pueden proporcionar un beneficio aditivo o sinérgico al paciente. Solo a modo de ejemplo, se espera que los pacientes reciban un beneficio terapéutico y/o profiláctico de los métodos descritos en la presente patente en los que la composición farmacéutica del compuesto descrito en la presente invención y/o combinaciones con otras terapias se llevan a cabo junto con pruebas genética para determinar si el objeto es portador de un gen mutante del cual se sabe que se correlaciona con ciertas enfermedades o condiciones.

Los compuestos que son inhibidores de CDK 8/19 pueden usarse en los tratamientos descritos anteriormente en forma de monoterapia o en combinación con cirugía, o radioterapia, o terapia farmacológica.

Dicha terapia farmacológica puede incluir la administración de uno o más agentes anticancerosos. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, de manera no taxativa, cualquiera de los siguientes agentes: agentes alquilantes, sulfonatos alquilados, nitrosoureas o triazenos; antimetabolitos; agentes hormonales o antagonistas de hormonas; compuestos de platino; antibióticos antitumorales; inhibidores de topoisomerasa.

Como ejemplos de antimetabolitos se pueden citar de manera no taxativa, loa análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato, trimetrexato, pemetrexed, pralatrexato, raltitrexed, levofolinato de calcio) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina, tegafur, fluorouracilo, capecitabina, floxouridina, azacitidina, enocitabina, carmofur, gemcitabina, sapacitabina, elacitarabina, doxifluridina) o análogos de la purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, fludarabina, cladribina, nelarabina, azatioprina, clofarabina) o asparaginasa.

Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, de manera no taxativa, la mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, menfalan, bendamustina, hexametilimelamina, tiotepa, busulfan, carmustina, lomustina, laromustina, semustina, estreptozocina, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiosulfan, carboxion, apazihion, fotemustina, altretamina, glofosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina, evofosfamida, VAL-083.

Los ejemplos de agentes hormonales y antagonistas hormonales incluyen, de manera no taxativa, la prednizona, prednizolona, hidroxiprogesterona caproate, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, dietilestilbestrol, estradiol, tamoxifeno, propionato de testosterona, fluoximesterona, flutamida, leuprolida, abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianizeno, degarelix, dexametasona, fluocortolona, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, raloxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, tritorelina, dietilstilbestrol, acolbifeno, danazol,

deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida, aminoglutetimida, anastrozol, exemestan, fadrozol, letrozol, testolacton, formastan.

Los ejemplos de compuestos de platino incluyen, de manera no taxativa, el cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino.

Como ejemplos de antibióticos antitumorales se puede mencionar, de manera no taxativa, la doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, carubicina, valrubicina, zorubicina, aclarrubicina, pirerubicina, nemorubicina, amrubicina, epirrubicina, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, peplomicina, mitomicina C, zinostatina, estreptozocina.

Como ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa se pueden citar, de manera no taxativa, irinotecan, topotecan, belotecan, tenipozid, etopozid, voreloxin, amonafid.

Los ejemplos de los agentes anticancerígenos incluyen, de manera no taxativa, cualquiera de los siguientes: fármacos que actúan sobre los microtúbulos tales como taxanos (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, tezetaxel), alcaloides vinca (por ejemplo, vinorelbina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina); inhibidores de señalización de proteína cinasa activada por mitógeno (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, vortmanin o LY294002); inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus); anticuerpos (por ejemplo, rituximab, trastuzumab, alemtuzumab, besilesomab, cetuximab, denosumab, ipilimumab, bevacizumab, pertuzumab, nivolumab, ofatumumab, panitumumab, tositumomab, catumaksomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, netsitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab, onartuzumab, racotumomab, tabalumab, EDM-525 797); inhibidores de quinasa (fosmatanib, entospletenib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, vemurafenib, gefitinib, crizotinib, regorafenib, dasatinib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, bozutinib, axitinib, afatinib, alisertib, dabrafenib,

dakomitinib, dinatsiklib, dovitinib, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, motesanib, neratinib, orantinib, ponatinib, radotinib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, apatinib, ibrutinib, akalabrutinib, cobimetinib, fedratinib, brivanib alaninat, cediranib, cabozantinib, icotinib, cipatinib, rigosertib, pimasertib, buparlisib, idelalisib, midostaurina, perifozina, XL-647); fotosensibilizadores (por ejemplo, talaporfin, temoporfina, porfimer de sodio); citoquinas (por ejemplo, aldesleucina, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, celmoleiquin, tasonermina, interleucina-2 recombinante, oprelvequin, interferón recombinante beta-1a); vacunas (por ejemplo, picibanil, sipuleutsel-T vitespen, emepepimut-S, onkoVAKS, rindopimimum, troVAKS, MGN-1601, MGN-1703); bisantren, decitabina, mitoxantrona, procarbazina, trabectedina, amsacrina, brostallitsin, miltefosina, romidepsin, plitidepsin, eribulina, ixabepilona, fosbretabulin, denileiquin diftitox, ibritumomab tiuxetan, prednimustina, trastuzumab emtanzin, estramustina, gemtuzumab ozogamicina, aflibercept, oportuzum monatox, cintredek inbesudox, edotreotid, inotuzumab-ozogamicina, naptumomab estafenatox, vintafolid, brentuximab vedotin, bortezomib, ixazomib, carfilzomib, lenalidomida, talidomida, pomalidomida, ácido zoledrónico, ácido ibandrónico, ácido pamidrónico, alitretinoína, tretinoína, peretinoina, bexaroteno, tamibaroteno, imiquimod, lentinan, mifamurtid, romurtid, pegaspargaza, pentostatina, endostatina, sizofirán, vismodeguib, vorinostat, entinostat, panobinostat, celecoxib, cilengitid, etanidazol, ganetespib, idronoxil, iniparib, lonidamina, nimorazol, procodazol, tasquinimod, telotristat, belinostat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersén, ubenimex, valspodar, genditsin, reolizin, retaspimitsin, trebananib, virulizin.

En una realización, la presente invención se refiere al uso del compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la invención para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación de proteínas quinasa dependientes de ciclinas CDK 8/19, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso del compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo o una composición farmacéutica de la invención en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación de la proteína quinasa dependiente de ciclina CDK 8/19 que representa una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso del compuesto descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de la un sujeto que tiene cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer metastásico de ovario, cáncer gástrico metastásico, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas. En cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores, el sujeto puede ser un ser humano.

Los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad eficaz para tratar la afección en cuestión, es decir, en dosis y durante los períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar, dependiendo de factores tales como la condición en particular con respecto a la cual se aplica el tratamiento, la edad, el sexo y el peso del paciente, como así también si la administración de los compuestos es un tratamiento independiente o se lleva a cabo en combinación con uno o más tratamientos.

Los horarios de administración de los medicamentos se pueden ajustar para lograr la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse una única dosis, pueden administrarse varias dosis divididas durante un tiempo, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente dependiendo de la gravedad de la situación terapéutica. Es particularmente útil la preparación de composiciones de administración oral en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. Cuando en el presente documento se hace mención a la forma de dosificación estándar se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas en calidad de dosis unitarias para pacientes/sujetos por tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para lograr el efecto terapéutico esperado en conjunción con el portador farmacéutico requerido.

Además, se debe entender que para cualquier paciente en concreto, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados después de un tiempo según la necesidad individual y el criterio del médico que realiza o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración que figuran en esta especificación son solamente a modo de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas. Por otra parte, el régimen de dosificación en las composiciones de esta invención puede estar basado en varios factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, peso, sexo, el estado del paciente, la gravedad de la afección, la vía de administración y el compuesto particular empleado de la presente invención. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse regularmente usando métodos estándar. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse en función de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos, tales como efectos tóxicos o valores de laboratorio. Consiguientemente, la presente invención contempla un aumento de dosis individual, según lo determine un experto en la técnica. La determinación de la dosis y los regímenes de administración requeridos son bien conocidos en el área de la técnica relevante y serán comprensibles para los expertos en la materia al leer las ideas expresadas en este documento.

Por regla general, las dosis usadas para tratar a una persona adulta generalmente están en el rango de 0,02-5000 mg por día o aproximadamente 1-1500 mg por día.

Ante la mejora de la condición del paciente, se le administra una dosis de mantenimiento, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene una condición morigerada de la enfermedad, trastorno o condición. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente durante largo tiempo ante cualquier reaparición de los síntomas.

El rango anteriormente mencionado sólo es presuntivo debido a que el número de variables en lo que se refiere a un régimen de tratamiento individual es grande y es muy común que haya considerables desviaciones de estos valores

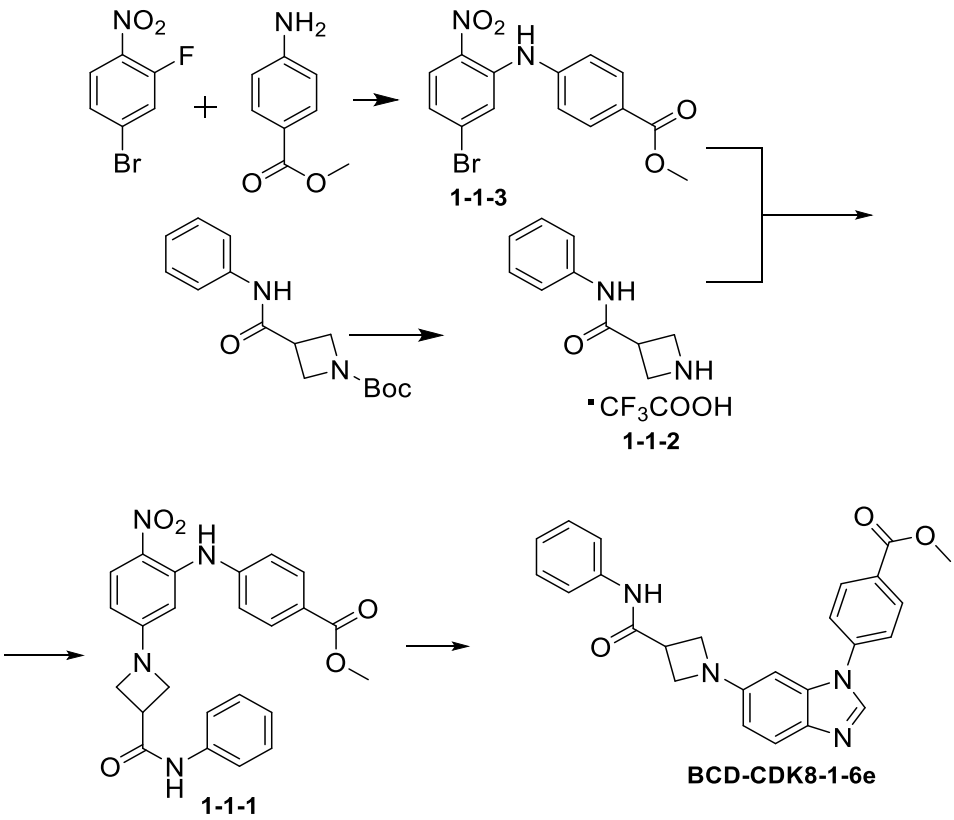
recomendados. Estas dosis se pueden alterar dependiendo de un número de variables, no limitadas por la actividad del compuesto específico empleado, la enfermedad o afección que se trata, el modo de administración, las necesidades del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se trata y el juicio del médico tratante.

Para una mejor comprensión de la invención, se citan los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención en ninguna forma.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes especificadas en esta especificación se incluyen en este documento para referencia. Aunque la invención anteriormente citada se ha descrito con bastante detalle por medio de ilustraciones y ejemplos para evitar cualquier doble interpretación, cualquier experto en la técnica basándose en las ideas expresadas en este documento claramente comprenderá que pueden introducirse determinados cambios y modificaciones sin apartarse de la esencia y alcance de las realizaciones adjuntas de implementación de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-6e.**



Fase 1. A la solución 4-Bromo-2-fluoronitrobenceno (1.50 g, 6.82 mol) y metil-4-aminobenzoato (891 mg, 6.50 mol) en 100 ml de DMF se le agregó *t-butóxido de potasio* (1.15 g, 10.2 mol). Se agitó la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 6 hs, luego se le agregó 500 ml de agua. Se filtró la suspensión, se lavaron los sedimentos con agua, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución de HCl 0,1 M. El solvente se eliminó al vacío. El producto 1-1-3 se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano-acetato de etilo (8:2) en un polvo naranja. Rendimiento 1,33 g (55%).

Fase 2. Obtención del compuesto **1-1-2.**

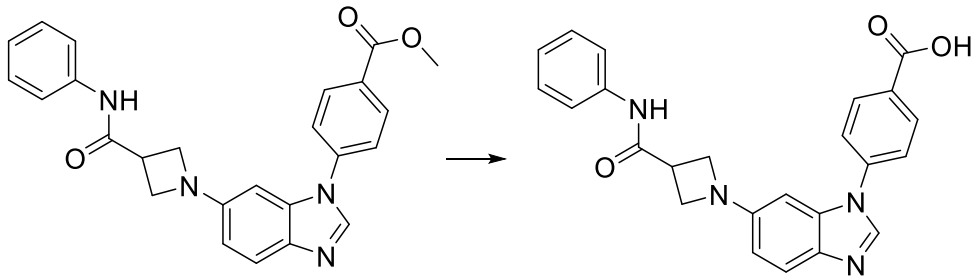
A una solución de t-butil-3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato (500 mg, 1.81 mol) (obtenido mediante la técnica descripta en WO 2000/071518) en 5 ml diclorometano se le agregó ácido trifluoroacético (0.70 ml, 7.5 mol). Se agitó la mezcla durante 12 hs., luego el solvente se eliminó al vacío. El resto se secó al vacío en un evaporador rotativo a 45°C y se utilizó en la siguiente fase sin más purificación.

Fase 3. Se agitó la mezcla de los compuestos **1-1-3** (776 mg, 2.22 mol), **1-1-2** (1.28 g, 4.42 mol), Cs_2CO_3 (2.52 g, 7.73 mol), BINAP (138 mg, 0.222 mol) y

acetato de paladio (II) (25 mg, 0.111 mol) en 15 ml de 1,4-dioxano se en una atmósfera inerte durante 15 hs. a 80°C. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo, se lavó con una solución HCl 0.1M, soluciones saturadas $NaHCO_3$ y NaCl. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto **1-1-1** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente diclorometano-acetato de etilo-metanol (100:5:1). Rendimiento 664 mg (67%).

Fase 4. A través de la mezcla del compuesto **1-1-1** (200 mg, 0.44 mol), trimetilortoformiato (5 ml, 46 mol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0.1 mol) y 10%-мас. Pd/C (40 mg) en 30 ml de metanol se pasó hidrógeno a presión atmosférica y 25°C durante 4 hs. Luego se filtró la suspensión a través de celite, el filtrado se concentró al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente hexano-acetato de etilo (1:1). El producto de la reacción **BCD-CDK8-1-6e** obtenido resultó en un polvo incoloro. Rendimiento 159 mg (85%).

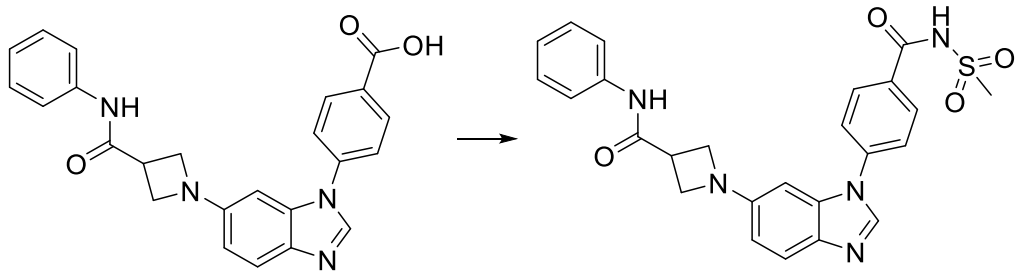
Ejemplo 2. Método de obtención de BCD-**CDK8-1-6a.**



BCD-CDK8-1-6e **BCD-CDK8-1-6a**

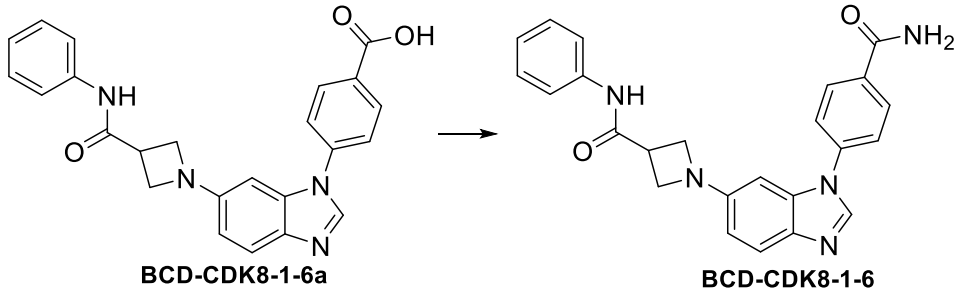
A la solución **BCD-CDK8-1-6e** (270 mg, 0.63 mol) en 20ml de metanol se le agregó la solución $LiOH{\cdot}H_2O$ (40 mg, 0.95 mol) en 10 ml de agua. La solución se agitó a 100°C durante 2 hs. El metano se destiló la vacío, la solución acuosa se lavó en acetato de etilo, la fase acuosa se llevó a un medio neutro la solución HCl 0.1M. Se filtró la suspensión. El producto **BCD-CDK8-1-6a** obtenido resultó en un polvo incoloro. Rendimiento 164 mg (62%).

Ejemplo 3. Método de obtención de BCD-**CDK8-1-1.**



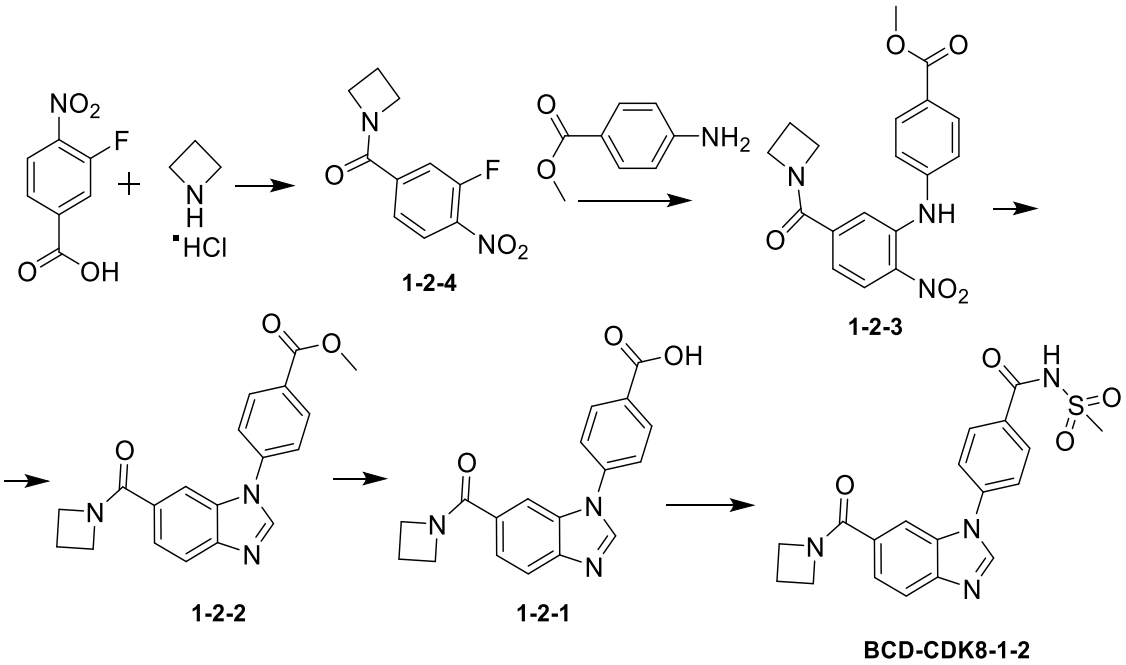
A la suspensión **BCD-CDK8-1-6a** (70 mg, 0.17 mol), metanosulfonamida (17 mg, 0.18 mol) y DMAP (27 mg, 0.22 mol) en 15 ml de diclorometano se le agregó EDC·HCl (42 mg, 0.22 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. El solvente fue evaporado al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente diclorometano-metanol-ácido fórmico (9:1:0.1) como polvo incoloro. Rendimiento 55 mg (66%). El compuesto fue purificado mediante una cromatografía preparativa.

Ejemplo 4. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-6.**



A la solución **BCD-CDK8-1-6a** (71 mg, 0.17 mol), HOBt (37 mg, 0.24 mol), NH_4Cl (28 mg, 0.53 mol), DIPEA (45 µl, 0.26 mol) en 5 ml de DMF se le agregó EDC·HCl (71 mg, 0.17 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 hs. Mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente diclorometano-metanol (95:5 –> 92:8) en polvo incoloro. Rendimiento 60 mg (85%). El compuesto fue purificado mediante una cromatografía preparativa.

Ejemplo 5. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-2.**



Fase 1. A la solución ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico (1.00 g, 5.40 mol), clorhidrato de azetidina (556 mg, 5.94 mol), HOBt (1.16 g, 7.56 mol) y DIPEA (3.30 ml, 18.9 mol) en 50 ml de diclorometano se le agregó EDC·HCl (1.45 g, 7.56 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 hs, se lavó con una solución HCl 1M, saturados con las soluciones $NaHCO_3$ y NaCl. La fase orgánica fue concentrada al vacío, se obtuvo **1-2-4** como polvo incoloro. Rendimiento 1.0 g (82%).

Fase 2. El compuesto **1-2-3** se obtuvo de manera análoga al **1-1-3** (Ejemplo 1, Fase 1), utilizando el compuesto **1-2-4** en lugar de 4-Bromo-2-fluoronitrobenceno.

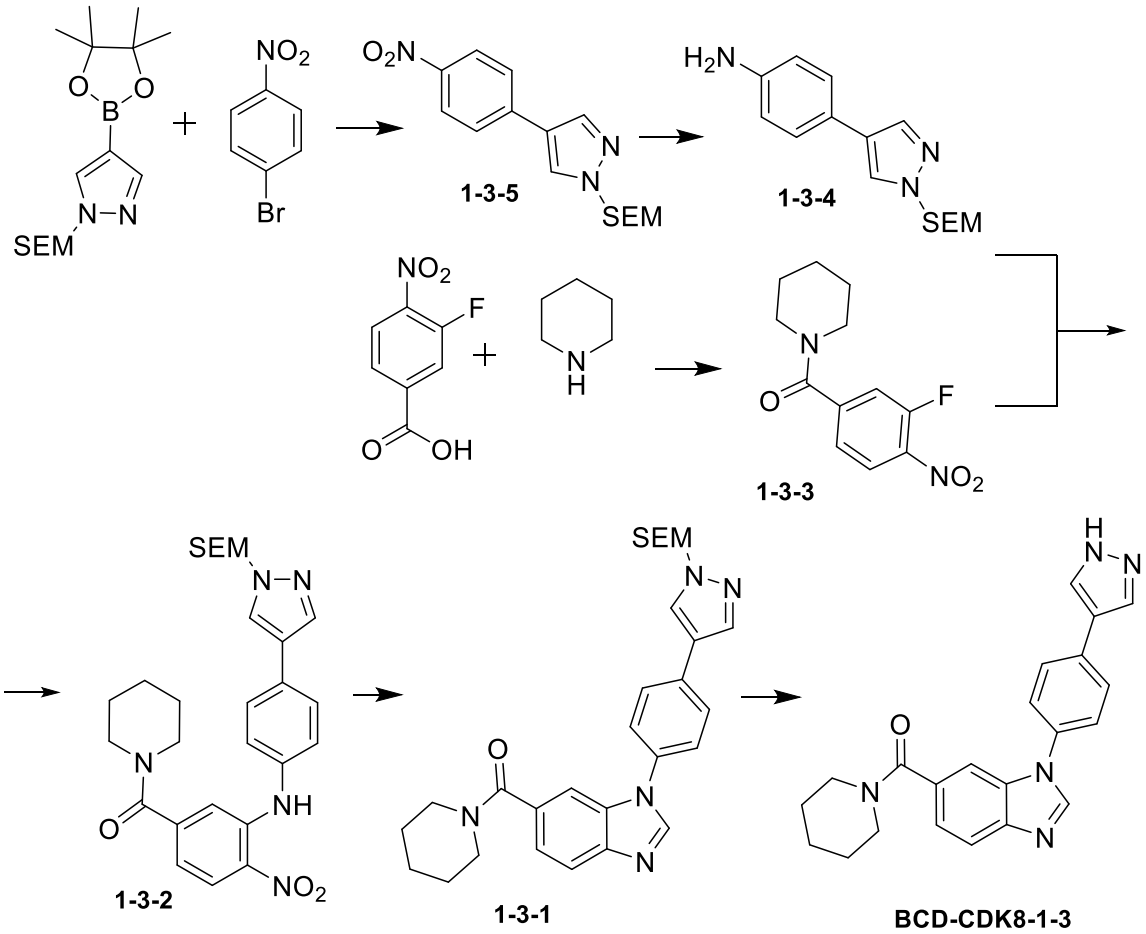
Fase 3. El compuesto **1-2-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-2-3** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Fase 4. El compuesto **1-2-1** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-1-6a** (Ejemplo 2), usando el compuesto **1-2-2** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-6e**.

Fase 5. Obtención del compuesto **BCD-CDK8-1-2.**

El compuesto **BCD-CDK8-1-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-1** (Ejemplo 3), usando **1-2-1** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-6a**.

Ejemplo 6. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-3.**



Fase 1. 4-Bromo-nitrobenceno(6.50 g, 32.2 mol), 4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoboro-2-yl) -1 - ((2- (trimetilsilil) etoxi) metil) -1H-pirazol (11.5 g, 35.4 mol) (obtenido mediante la técnica descripta en WO 2011/130146), Na_2CO_3 (6.82 g, 64.3 mol) y $Pd(PPh_3)_4$ (743 mg, 0.64 mol) en la mezcla 100 ml THF y 50 ml de agua se agitaron a 70°C en una atmósfera inerte durante 10 hs. Se destiló el THF al vacío, se agregó acetato de etilo. Se dividieron las capas, la capa orgánica se lavó con soluciones saturadas de Na_2CO_3 y NaCl, después de lo cual se concentró al vacío. El compuesto **1-3-5** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente hexando-acetato de etilo (8:2) en forma de polvo incoloro. Rendimiento 7.82 g (76%).

Fase 2. La mezcla **1-3-5** (6.32 g, 19.8 mol) y 10%-мас. Pd/C (800 mg) en 100 ml de metanol se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno bajo una presión de 5 atm. Después de 5 hs la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto **1-3-4** fue utilizado sin purificación ulterior. Rendimiento 5.33 g (93%).

Fase 3. El compuesto **1-3-3** se obtuvo de manera análoga al **1-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando piperidina en lugar de clorhidrato de azetidina.

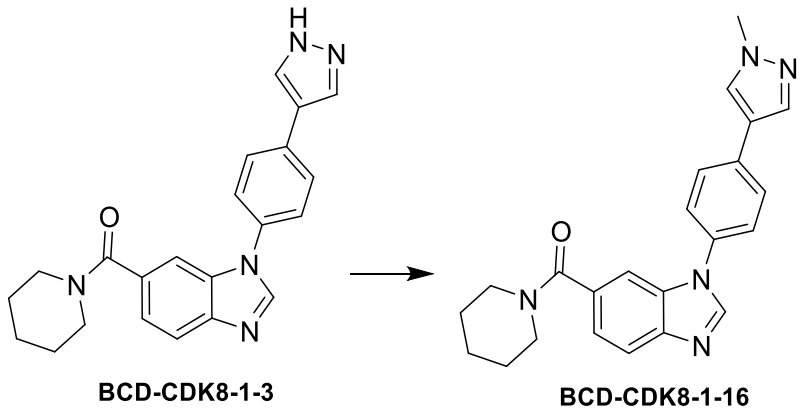
Fase 4. La solución **1-3-3** (650 mg, 2.58 mol), **1-3-4** (746 mg, 2.58 mol) y DIPEA (0.675 ml, 3.87 mol) en 20 ml de DMF se calentó a 90°C durante 30 hs. La mezcla de reacción se vertió dentro de 100 ml de agua. Se filtró la suspensión, el sedimento/precipitado se lavó con agua, se diluyó en acetato de etilo, se lavó en una solución HCl 0.1M. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto **1-3-2** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente hexano-acetato de etilo (2:1) como polvo anaranjado. Rendimiento 712 mg (53%).

Fase 5. El compuesto **1-3-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-3-2** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Fase 6. Obtención del compuesto **BCD-CDK8-1-3.**

La solución **1-3-1** (338 mg, 0.676 mol) y fluoruro de tetrabutilamonio (3.38 ml, 3.38 mol, solución en THF 1M) en 10 ml de THF se agitó a 70°C durante 14 hs. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó el resto en acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró. El producto se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente diclorometano-acetato de etilo-metano (20:5:1) como polvo incoloro. Rendimiento 132 mg (56%).

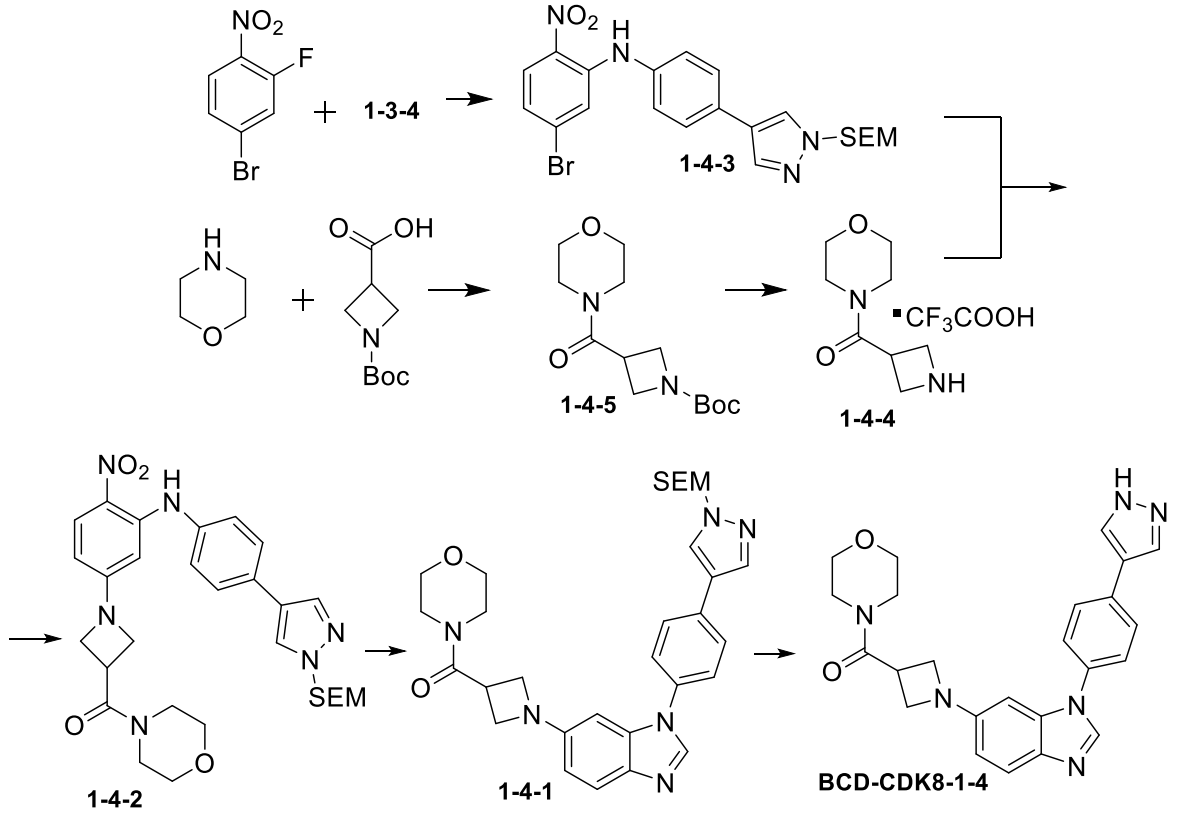
Ejemplo 7. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-16.**



A la solución **BCD-CDK8-1-3** (85 mg, 0.228 mol) en 4 ml de DMF se le agregó hidruro de sodio (10 mg, 0.251 mol) a −20°C. Se llevó la mezcla a temperatura ambiente. Luego de 15 min a −20°C se le agregó yoduro de metilo (17 µl, 0.251 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 hs, luego se concentró al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice usando un eluyente diclorometano-metanol (96:4) como polvo incoloro. Rendimiento 52 mg (61%).

Ejemplo 8. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-4.**



Fase 1. El compuesto **1-4-3** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando 4-Bromo-2-fluoronitrobenceno en lugar del compuesto **1-3-3**.

Fase 2. El compuesto **1-4-5** se obtuvo de manera análoga al **1-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando ácido 1- (t-butoxicarbonil) azetidina-3-carboxílico en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y morfolina en lugar de clorhidrato de azetidina.

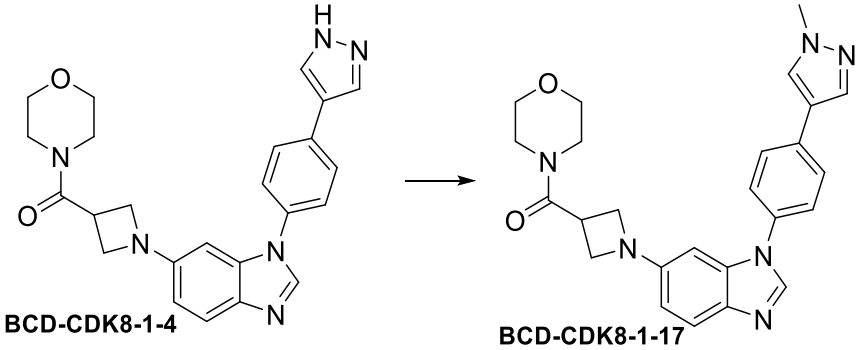
Fase 3. El compuesto **1-4-4** se obtuvo de manera análoga al **1-1-2** (Ejemplo 1, Fase 2), usando el compuesto **1-4-5** en lugar de *t-butil-3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato*.

Fase 4. El compuesto **1-4-2** se obtuvo de manera análoga al **1-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando el compuesto **1-4-3** en lugar de **1-1-3** y **1-4-4** en lugar de **1-1-2**.

Fase 5. El compuesto **1-4-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-4-2** en lugar del compuesto **1-1-1**.

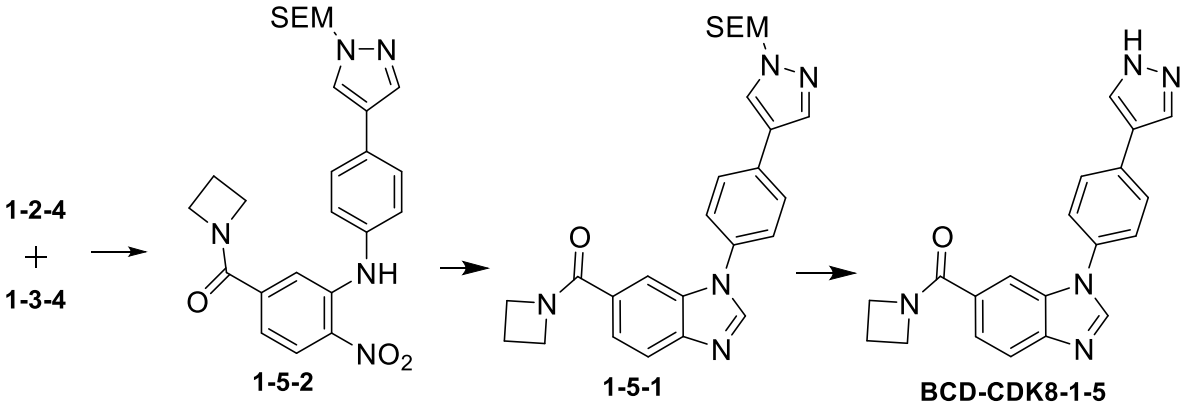
Fase 6. El compuesto **BCD-CDK8-1-4** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-3** (Ejemplo 6, Fase 6), usando el compuesto **1-4-1** en lugar del compuesto **1-3-1**.

Ejemplo 9. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-17.**



El compuesto **BCD-CDK8-1-17** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-16** (Ejemplo 7), usando el compuesto **BCD-CDK8-1-4** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-3**.

Ejemplo 10. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-5.**

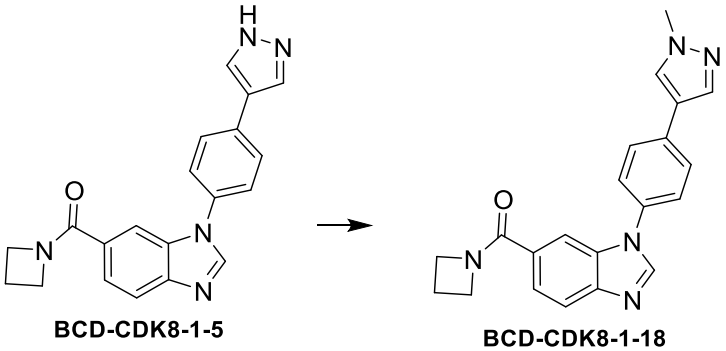


Fase 1. El compuesto **1-5-2** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando **1-2-4** en lugar de **1-3-3**.

Fase 2. El compuesto **1-5-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-5-2** en lugar del compuesto **1-1-1**.

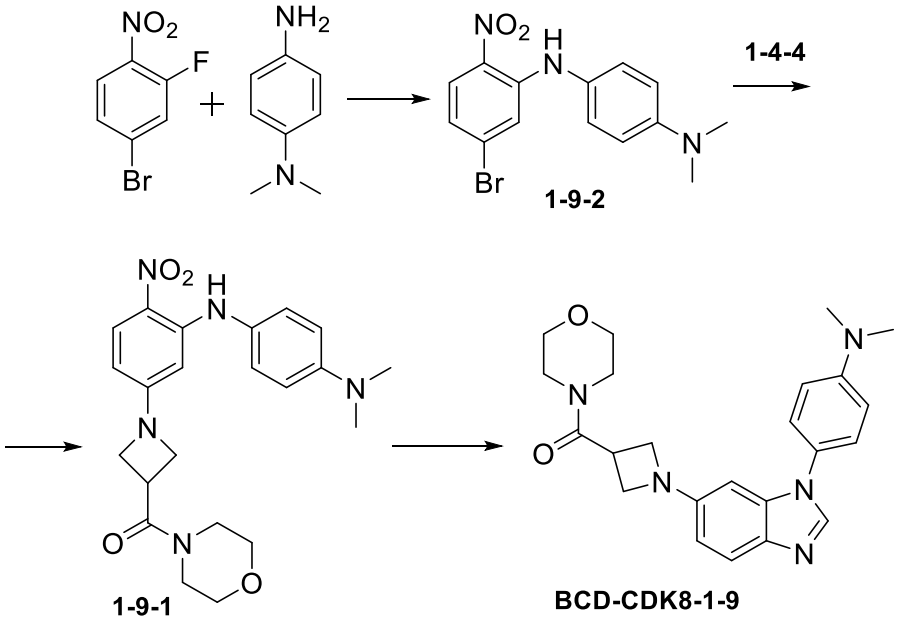
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-1-5** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-3** (Ejemplo 6, Fase 6), usando el compuesto **1-5-1** en lugar del compuesto **1-3-1**.

Ejemplo 11. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-18.**



El compuesto **BCD-CDK8-1-18** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-16** (Ejemplo 7), usando el compuesto **BCD-CDK8-1-5** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-3**.

Ejemplo 12. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-9.**

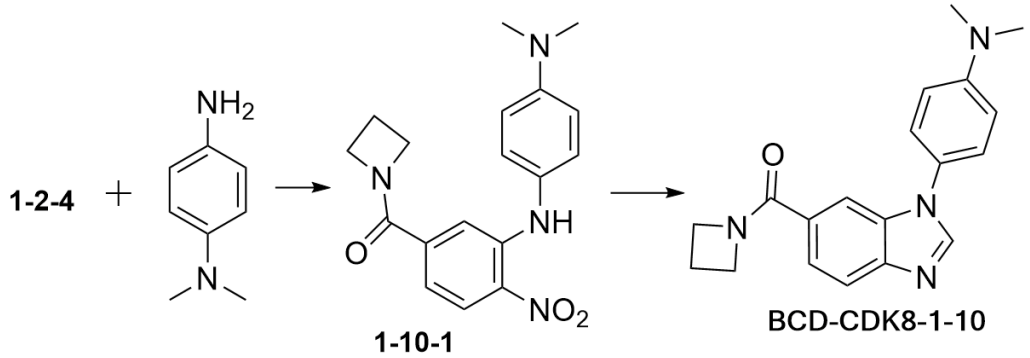


Fase 1. El compuesto **1-9-2** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando 4-Bromo-2-fluoronitrobenceno en lugar de **1-3-3** y *N*,*N*-dimetil-*n*- fenilendiamina en lugar de **1-3-4**.

Fase 2. El compuesto **1-9-1** se obtuvo de manera análoga al **1-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando **1-9-2** en lugar de **1-1-3** y **1-4-4** en lugar de **1-1-2**.

Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-1-9** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-9-1** en lugar del compuesto **1-1-1**.

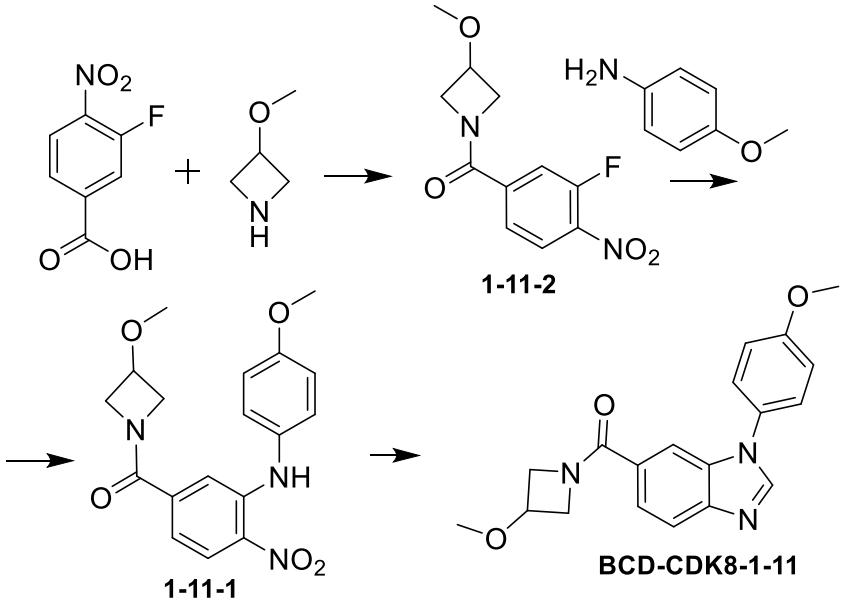
Ejemplo 13. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-10.**



Fase 1. El compuesto **1-10-1** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando **1-2-4** en lugar de **1-3-3** y *N*,*N*-dimetil-*n*- fenilendiamina en lugar de **1-3-4**.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-1-10** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-10-1** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Ejemplo 14. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-11.**

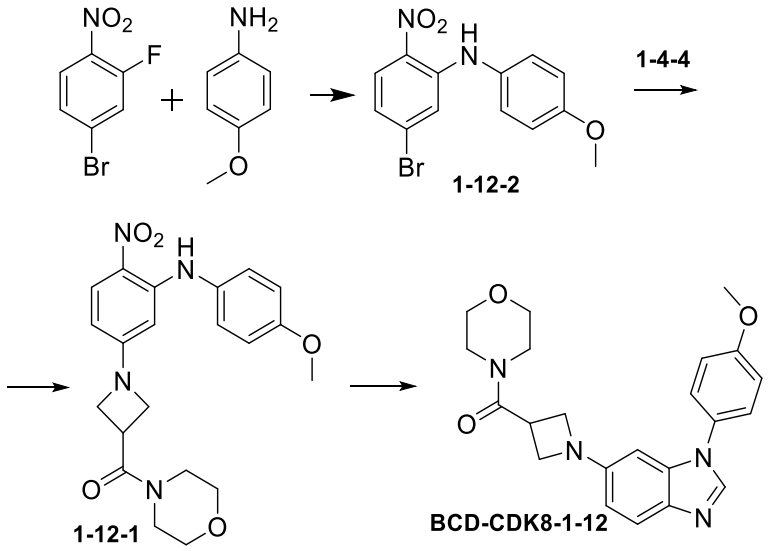


Fase 1. El compuesto **1-11-2** se obtuvo de manera análoga al **1-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando 3-metoxiazetidina en lugar de clorhidrato de azetidina.

Fase 2. El compuesto **1-11-1** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando **1-11-2** en lugar de **1-3-3** y 4-metoxianilina en lugar de **1-3-4**.

Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-1-11** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-11-1** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Ejemplo 15. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-12.**

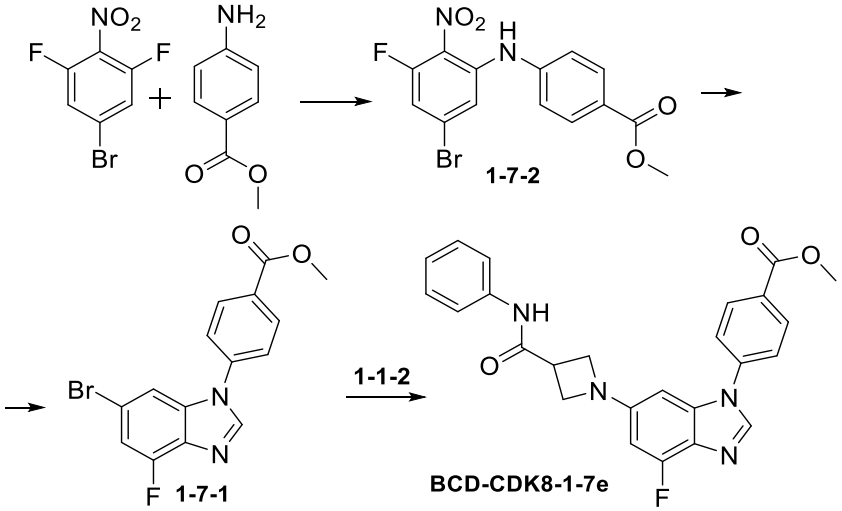


Fase 1. El compuesto **1-12-2** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando 4-Bromo-2-fluoronitrobenceno en lugar de **1-3-3** y 4-metoxianilina en lugar de **1-3-4**.

Fase 2. El compuesto **1-12-1** se obtuvo de manera análoga al **1-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando **1-12-2** en lugar de **1-1-3** y **1-4-4** en lugar de **1-1-2**.

Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-1-12** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-12-1** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Ejemplo 16. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-7e.**

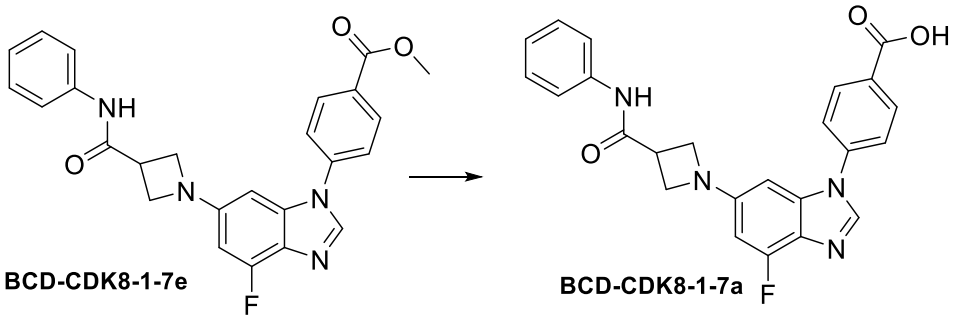


Fase 1. El compuesto **1-7-2** se obtuvo de manera análoga al **1-1-3** (Ejemplo 1, Fase 1), usando 4-Bromo-2,6-difluoronitrobenceno en lugar de 4-Bromo-2-fluoronitrobenceno.

Fase 2. El compuesto **1-7-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-7-2** en lugar del compuesto **1-1-1**.

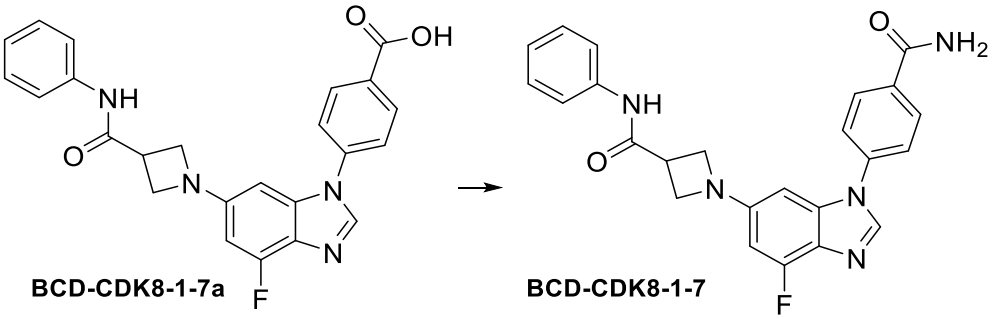
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-1-7e** se obtuvo de manera análoga al **1-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando **1-7-1** en lugar de **1-1-3**.

Ejemplo 17. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-7a.**



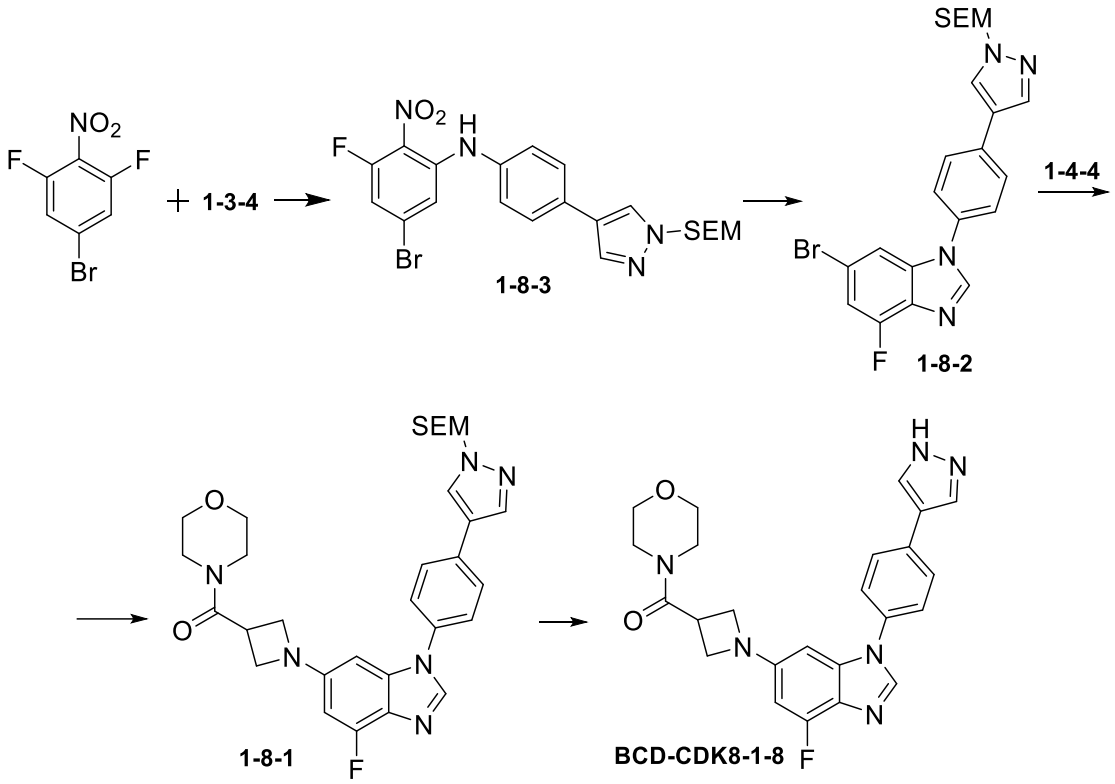
El compuesto **BCD-CDK8-1-7a** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6a** (Ejemplo 2), usando el compuesto **BCD-CDK8-1-7e** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-6e**.

Ejemplo 18. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-7.**



El compuesto **BCD-CDK8-1-7** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6** (Ejemplo 4), usando **BCD-CDK8-1-7a** en lugar de **BCD-CDK8-1-6a**.

Ejemplo 19. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-8.**



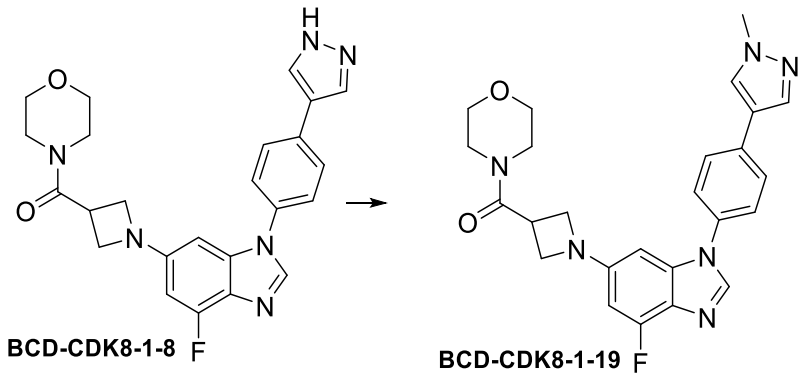
Fase 1. El compuesto **1-8-3** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando 4-Bromo-2,6-difluoronitrobenceno en lugar de **1-3-3**.

Fase 2. El compuesto **1-8-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto **1-8-3** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Fase 3. El compuesto **1-8-1** se obtuvo de manera análoga al **1-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando **1-8-2** en lugar de **1-1-3** y **1-4-4** en lugar de **1-1-2**.

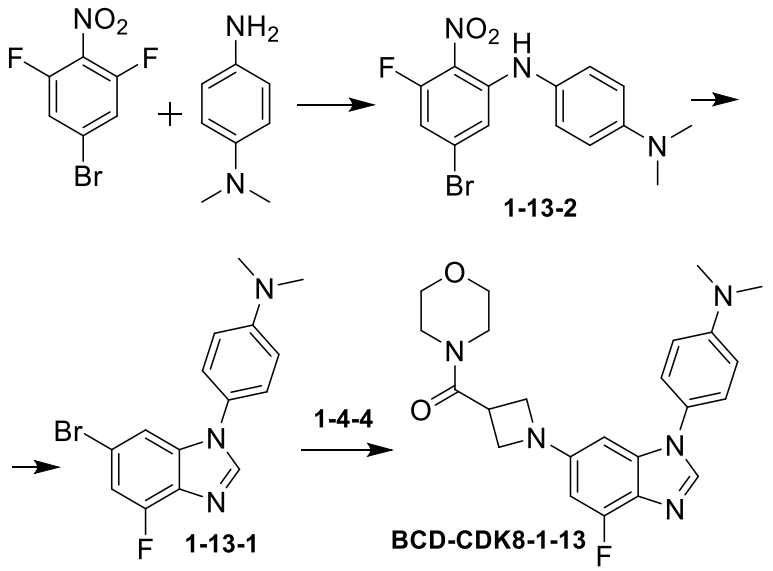
Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-1-8** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-3** (Ejemplo 6, Fase 6), usando el compuesto **1-8-1** en lugar del compuesto **1-3-1**.

Ejemplo 20. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-19.**



El compuesto **BCD-CDK8-1-19** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-16** (Ejemplo 7), usando el compuesto **BCD-CDK8-1-8** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-3**.

Ejemplo 21. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-13.**

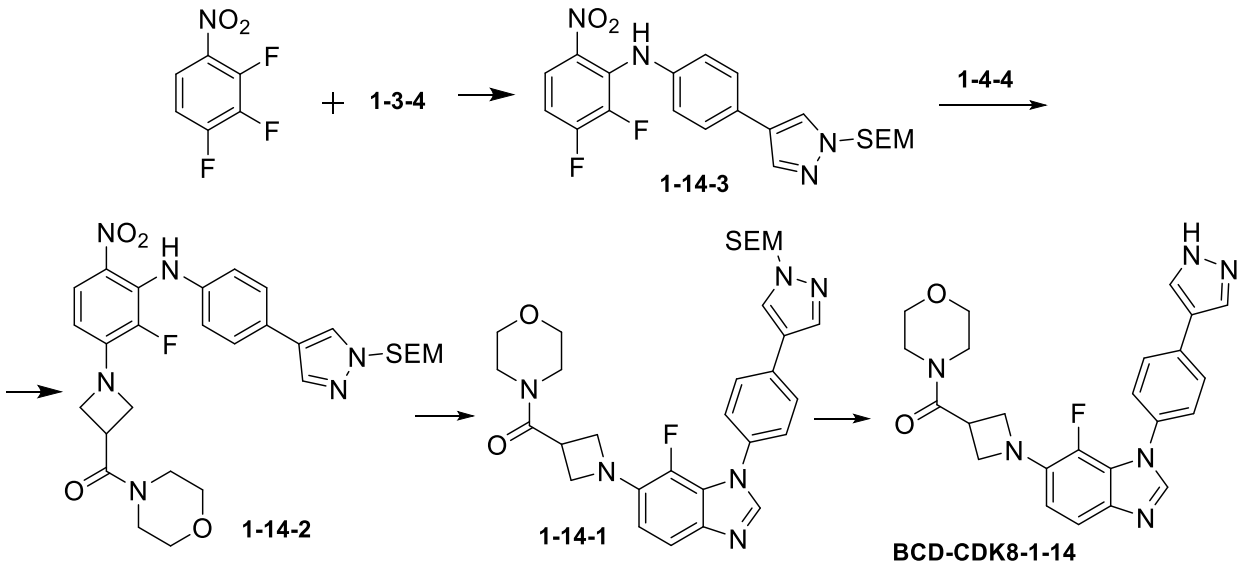


Fase 1. El compuesto **1-13-2** se obtuvo de manera análoga al **1-3-2** (Ejemplo 6, Fase 4), usando 4-Bromo-2,6-difluoronitrobenceno en lugar de **1-3-3** y *N,N-dimetil-p-fenilendiamina* en lugar de **1-3-4**.

Fase 2. El compuesto **1-13-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando **1-13-2** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-1-13** se obtuvo de manera análoga al **1-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando **1-13-1** en lugar de **1-1-3** y **1-4-4** en lugar de **1-1-2**.

Ejemplo 22. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-14.**



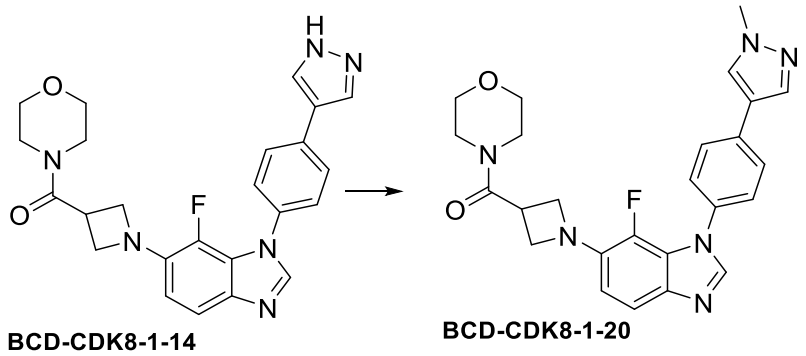
Fase 1. El compuesto 1-14-3 se obtuvo de manera análoga al 1-3-2 (Ejemplo 6, Fase 4), usando 2,3,4-trifluoronitrobenceno en lugar de 1-3-3.

Fase 2. La solución 1-14-3 (735 mg, 1.65 mol), 1-4-4 (1.03 g, 1.81 mol) y DIPEA (1.01 ml, 5.77 mol) en 30 ml de DMF se calentó a 110°C durante 5 hs. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua. La suspensión se filtró, el sedimento se lavó con agua, se diluyó en acetato de etilo, se lavó en una solución de HCl 0.1M. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto se aisló mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente hexano-acetato de etilo (1:1) como polvo de color naranja. Rendimiento 794 mg (81%).

Fase 3. El compuesto 1-14-1 se obtuvo de manera análoga al BCD-CDK8-1-6e (Ejemplo 1, Fase 4), usando el compuesto 1-14-2 en lugar del compuesto 1-1-1.

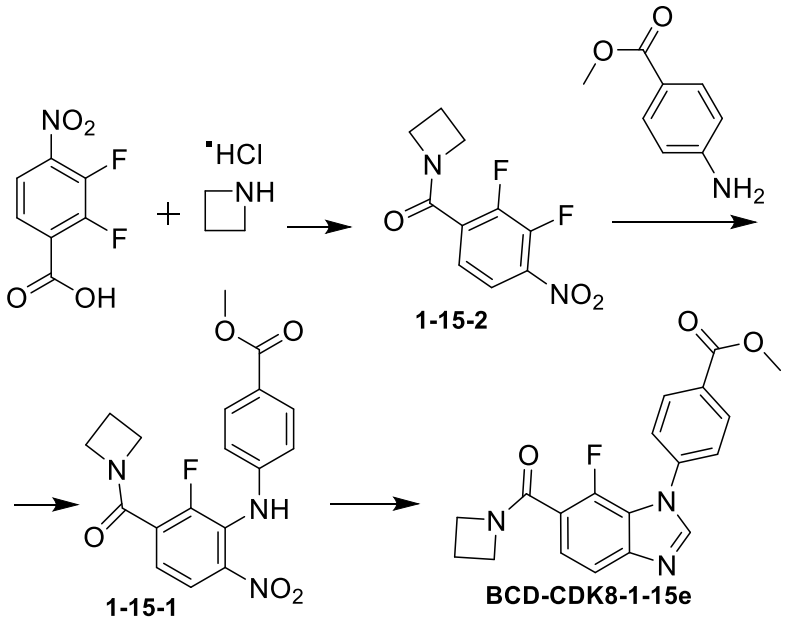
Fase 4. El compuesto BCD-CDK8-1-14 se obtuvo de manera análoga al BCD-CDK8-1-3 (Ejemplo 6, Fase 6), usando 1-14-1 en lugar del compuesto 1-3-1.

Ejemplo 23. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-20.**



El compuesto **BCD-CDK8-1-20** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-1-16** (Ejemplo 7), usando El compuesto **BCD-CDK8-1-14** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-3**.

Ejemplo 24. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-15e.**

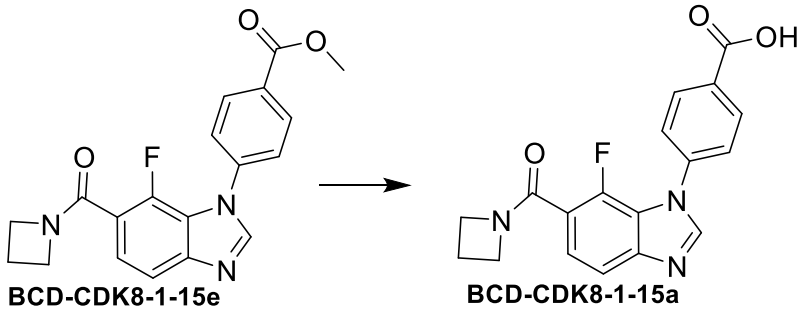


Fase 1. El compuesto **1-15-2** se obtuvo de manera análoga al **1-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando ácido 4-nitro-2,3-difluoro benzoico en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico.

Fase 2. El compuesto **1-15-1** se obtuvo de manera análoga al **1-1-3** (Ejemplo 1, Fase 1), usando **1-15-2** en lugar de 4-Bromo-2-fluoronitrobenceno.

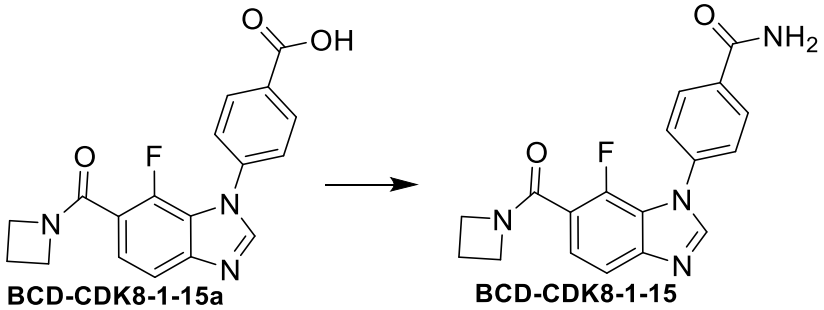
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-1-15e** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6e** (Ejemplo 1, Fase 4), usando El compuesto **1-15-1** en lugar del compuesto **1-1-1**.

Ejemplo 25. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-15a.**



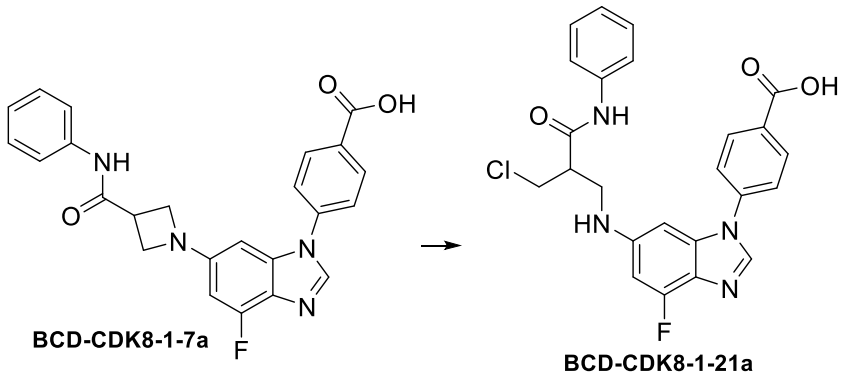
El compuesto **BCD-CDK8-1-15a** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6a** (Ejemplo 2), usando **BCD-CDK8-1-15e** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-6e**.

Ejemplo 26. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-15.**



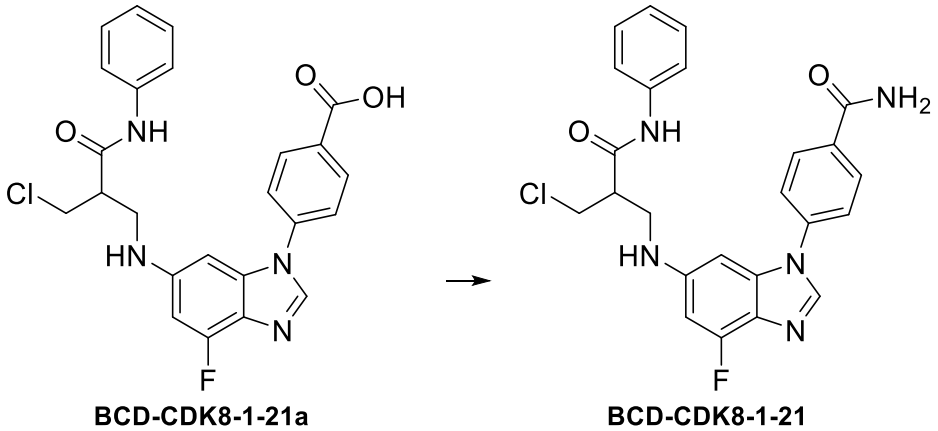
El compuesto **BCD-CDK8-1-15** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6** (Ejemplo 4), usando **BCD-CDK8-1-15a** en lugar de **BCD-CDK8-1-6a**.

Ejemplo 27. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-21a.**



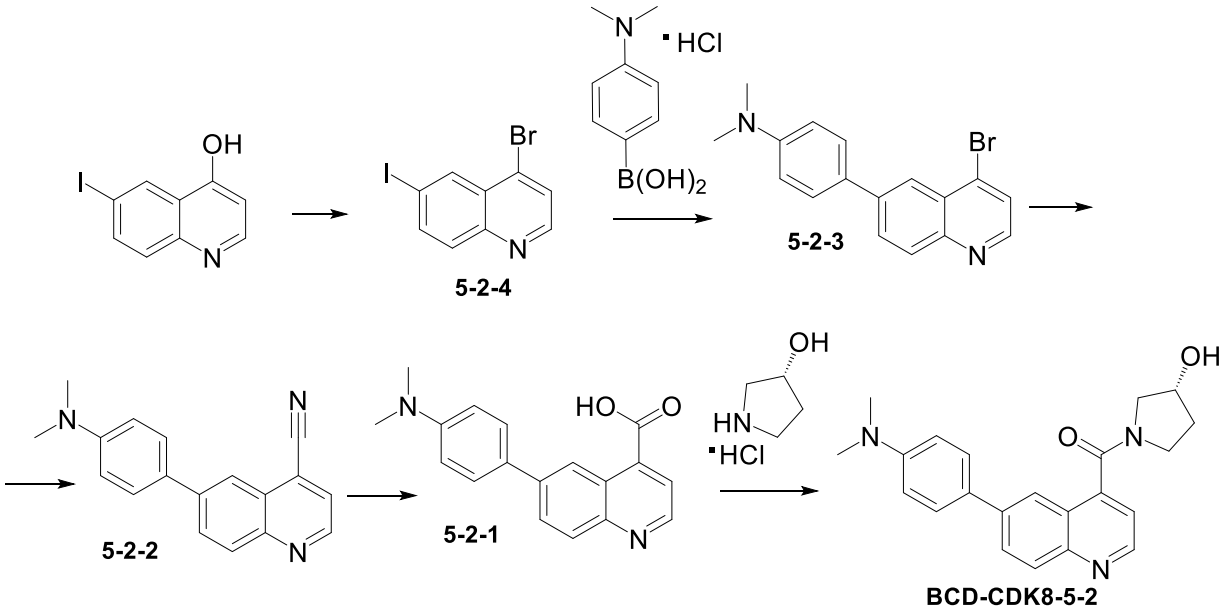
A la solución del compuesto **BCD-CDK8-1-7a** (100 mg, 0.23 mol) en 10 ml 1,4-dioxano se le agregó 5 ml 4M la solución HCl en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla durante a temperatura ambiente 12 hs, luego se concentró al vacío. El producto de la reacción como polvo blanco se aisló mediante cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano-metanol 94:6 en calidad de eluyente. Rendimiento 90 mg (83%).

Ejemplo 28. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-1-21.**



El compuesto **BCD-CDK8-1-21** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6** (Ejemplo 4), usando **BCD-CDK8-1-21a** en lugar de **BCD-CDK8-1-6a**.

Ejemplo 29. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-2.**



Fase 1. A la solución de 6-yodo-4-hidroxiquinolina (2.00 g, 7.38 mol) en 25 ml de DMF enfriada baños de hielo se le agregó PBr_3 (0.909 ml, 9.59 mol). Luego se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 hs. Luego se le agregó 300 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3×150 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de Na_2CO_3 y NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto de la reacción **5-2-4** obtenido fue un polvo blanco luego de concentrar la solución al vacío. Rendimiento 2.38 g (97%).

Fase 2. 5-2-4 (700 mg, 2.10 mol), clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico (464 mg, 2.31 mol) y Cs_2CO_3 (2.39 g, 7.34 mol) se diluyó en 10 ml 1,4-dioxano y 5 ml de agua. En una atmósfera inerte se le agregó a la mezcla Pd $(PPh_3)_4$ (121 mg, 0.105 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 6 hs. Luego se le agregaron 250 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3×150 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de NaCl, se secó con Na2SO4. El producto **5-2-3** se asiló mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente hexano-acetato de etilo (9:1) como polvo amarillo. Rendimiento 514 mg (75%).

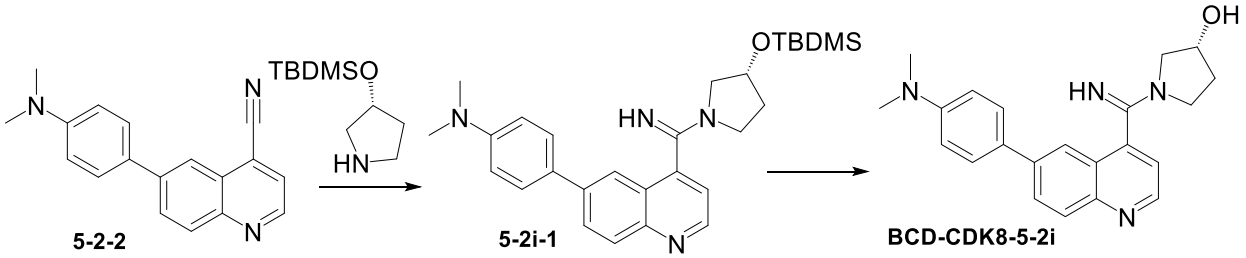
Fase 3. A la suspensión **5-2-3** (510 mg, 1.56 mol) y Zn $(CN)_2$ (220 mg, 1.87 mol) en 5 ml de DMF se le agregó Pd $(PPh_3)_4$ (90 mg, 0.078 mol) en una atmósfera inerte a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla obtenida a 100°C durante

1 h. Se vertió en agua, se filtraron los cristales precipitados, se lavó con agua y se obtuvo el producto **5-2-2** en forma de polvo amarillo. Rendimiento 236 mg (94%).

Fase 4. A la **5-2-2** (430 mg, 1.57 mol), diluido en 10 ml de etanol se le agregó la solución KOH (264 mg, 4.71 mol) en 5 ml de agua. Se hirvió la mezcla de reacción durante 60 hs. Luego se le agregó la solución HCl 1M hasta llegar a un pH 4. Se filtró el sedimento marrón precipitado del compuesto **5-2-1**. Rendimiento 413 mg (90%).

Fase 5. 5-2-1 (150 mg, 0.513 mol), clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina (70 mg, 5.64 mol), HOBt (110 mg, 0.718 mol) y DIPEA (0.357 ml, 2.05 mol) se diluyó en 3 ml de DMF. A la mezcla, enfriada con baños de hielo, se le agregó EDC·HCl por partes (138 mg, 0.564 mol) y se agitó durante 16 hs a temperatura ambiente. Se le agregaron 100 ml de agua, el producto se extrajo con acetato de etilo (3×70 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **BCD-CDK8-5-2** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (97:3) en forma de polvo marrón claro. Rendimiento 89 mg (48%).

Ejemplo 30. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-2i.**

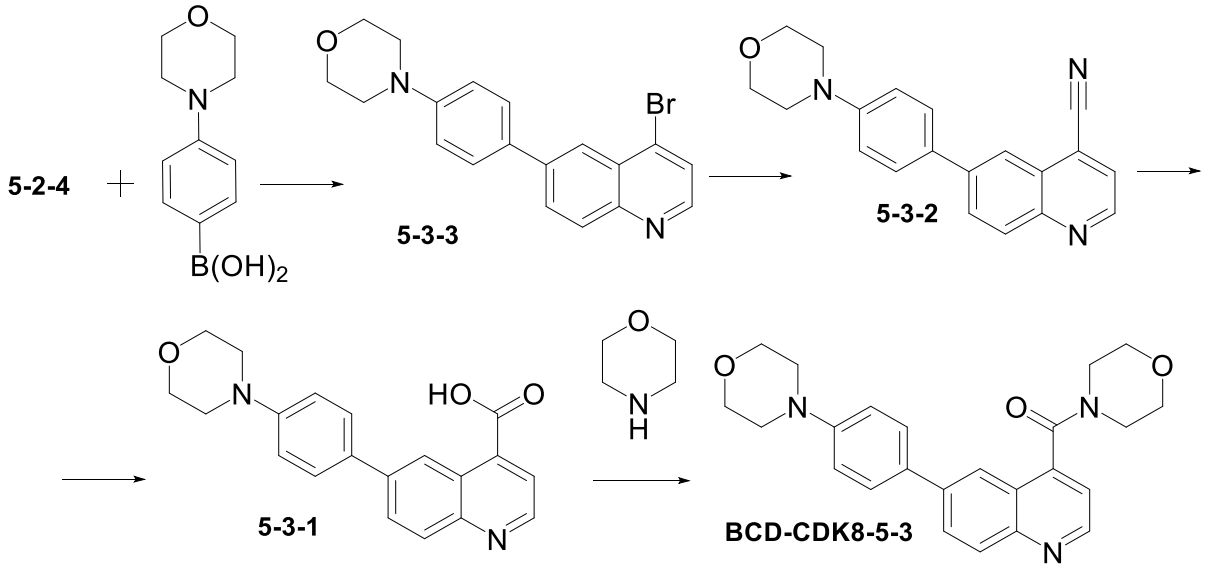


Fase 1. Al bromuro de etilmagnesio (0.914 ml, 2.93 mol) se le agregó la solución (R)-3-(t-butildimetilsililoxi) pirrolidina (766 mg, 3.22 mol) (obtenido mediante la técnica descripta en WO 2003/045315) en 3 ml de THF seco y en una atmósfera inerte, enfriado en baños fríos de hielo. La mezcla se mantuvo durante 1 h a una temperatura de 30°C. Durante la agitación se agregó la solución obtenida a la solución **5-2-2** (200 mg, 0.732 mol) en 5 ml de THF seco y se mantuvo durante 1 h a una temperatura de 30°C. La reacción se trató con 50 ml de una solución

saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **5-2i-1** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (97:3) como líquido viscoso amarillo claro. Rendimiento 330 mg (95%).

Fase 2. 5-2i-1 (330 mg, 0.694 mol) se diluyó en 5 ml de diclorometano, enfriando mediante baños fríos de hielo se agregaron 3 ml de solución HCl 4M en 1,4-diocano, se mantuvo 16 hs a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se agregó durante la agitación 0.25 ml de la solución NH_3 7M en metanol, luego se destilaron los diluyentes. El producto **BCD-CDK8-5-2i** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-NH_3 en metanol (7M) (15:1) en forma de polvo amarillo. Rendimiento 236 mg (94%).

Ejemplo 31. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-3.**



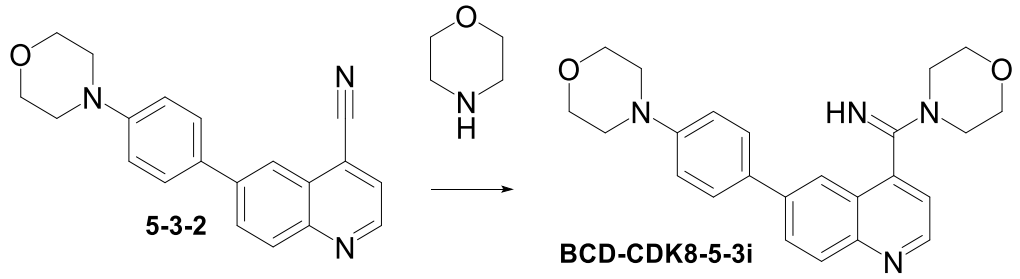
Fase 1. El compuesto **5-3-3** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando ácido 4-morpholinfenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 2. El compuesto **5-3-2** se obtuvo de manera análoga al **5-2-2** (Ejemplo 29, Fase 3), usando el compuesto **5-3-3** en lugar de **5-2-3**.

Fase 3. El compuesto **5-3-1** se obtuvo de manera análoga al **5-2-1** (Ejemplo 29, Fase 4), usando el compuesto **5-3-2** en lugar de **5-2-2**.

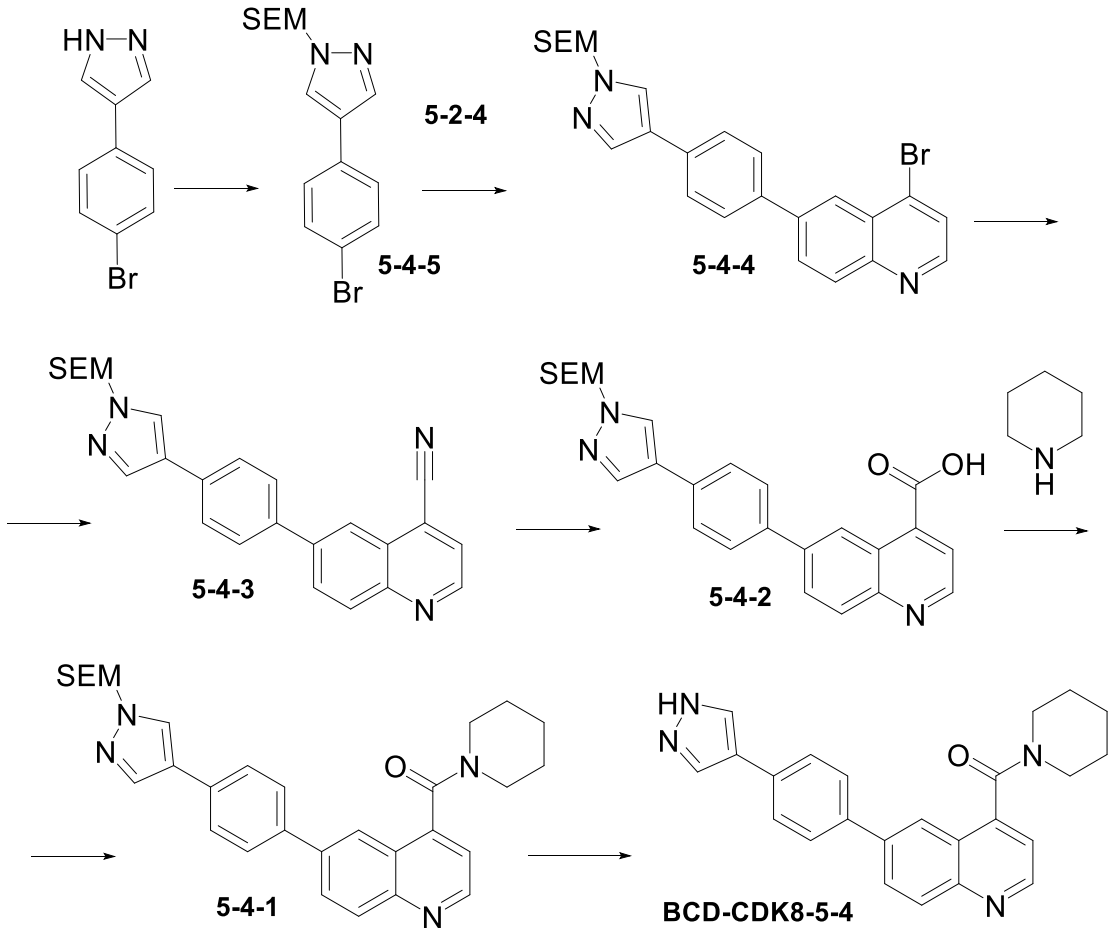
Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-5-3** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando **5-3-1** en lugar del compuesto **5-2-1** y morfolina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

Ejemplo 32. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-3i.**



El compuesto **BCD-CDK8-5-3i** se obtuvo de manera análoga al **5-2i-1** (Ejemplo 30, Fase 1), usando **5-3-2** en lugar del compuesto **5-2-2** y morfolina en lugar de (R)-3-(t-butildimetilsililoxi) pirrolidina.

Ejemplo 33. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-4.**



Fase 1. A 4-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol (3.00 g, 0.01 mol) en 10 ml de DMF durante la agitación y el enfriamiento mediante baños de hielo, se le agregó NaH (834 mg, 0.021 mol) por partes. Se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura

ambiente y se mantuvo durante 15 min. Luego se le agregó Cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (3.36 g, 0.02 mol). Luego de 1 h se vertió en 300 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3×100 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto de la reacción **5-4-5** se obtuvo en forma de un polvo amarillo claro luego de la concentración de la solución al vacío. Rendimiento 3.42 g (88%).

Fase 2. A la suspensión **5-4-5** (557 mg, 1.58 mol), bis(pinacolato)diborano (600 mg, 2.36 mol), acetato de potasio (464 mg, 4.73 mol)**,** XPhos (150 mg, 0.316 mol) en 20 ml de 1,4-dioxano, se le agregó acetato de paladio (II) (35 mg, 0.158 mol) durante la agitación y en una atmósfera inerte. Se mantuvo la mezcla de reacción a 80°C durante 30 min. Luego se le agregaron **5-2-4** (500 mg, 1.50 mol), Na_2CO_3 (835 mg, 7.88 mol), Pd $(PPh_3)_4$ (182 mg, 0.158 mol) y 10 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 hs. Luego se le agregaron 250 ml de agua, el producto se extrajo con acetato de etilo (3×150 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **5-4-4** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente hexano-acetato de etilo (9:1) en forma de polvo amarillo. Rendimiento 514 mg (75%).

Fase 3. El compuesto **5-4-3** se obtuvo de manera análoga al **5-2-2** (Ejemplo 29, Fase 3), usando **5-4-4** en lugar del compuesto **5-2-3**.

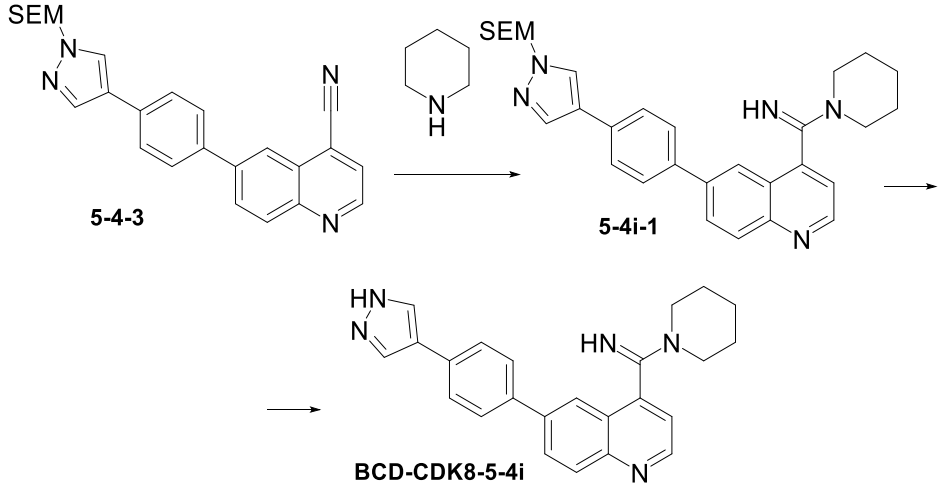
Fase 4. El compuesto **5-4-2** se obtuvo de manera análoga al **5-2-1** (Ejemplo 29, Fase 4), usando el compuesto **5-4-3** en lugar de **5-2-2**.

Fase 5. El compuesto **5-4-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando el compuesto **5-4-2** en lugar del compuesto **5-2-1** y piperidina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

Fase 6. 5-4-1 (57 mg, 0.111 mol) se diluyó en 3 ml de diclorometano y durante el enfriamiento en baños de hielo se agregó 1 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante 16 hs a temperatura ambiente. Luego se le agregaron 50 ml de solución saturada de Na_2CO_3, se extrajo con diclorometano (3×30 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **BCD-CDK8-5-4** se aisló mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (97:3) como polvo amarillo claro. Rendimiento 30 mg (71%).

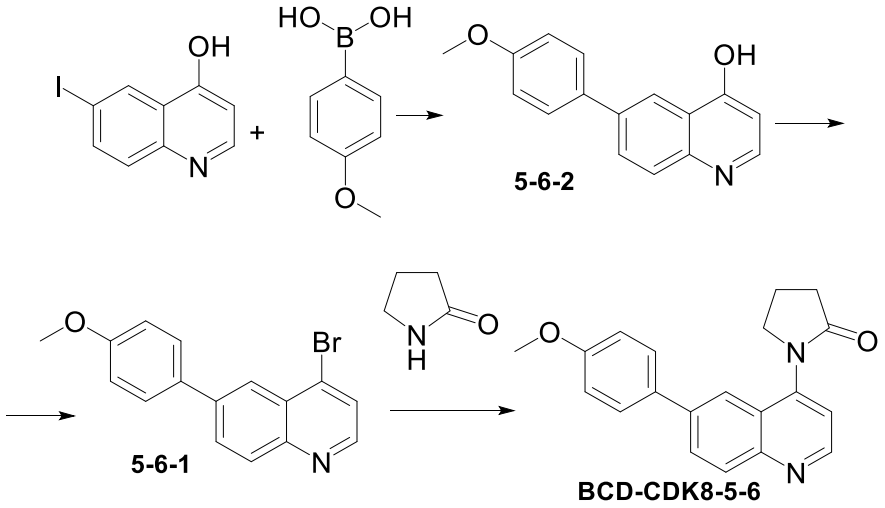
Ejemplo 34. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-4i.**



Fase 1. El compuesto **5-4i-1** se obtuvo de manera análoga al **5-2i-1** (Ejemplo 30, Fase 1), usando el compuesto **5-4-3** en lugar del compuesto **5-2-2** y **piperidina** en lugar del compuesto (R)-3-(t-butildimetilsililoxi) pirrolidina.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-5-4i** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-4** (Ejemplo 33, Fase 6), usando el compuesto **5-4i-1** en lugar del compuesto **5-4-1**.

Ejemplo 35. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-6.**

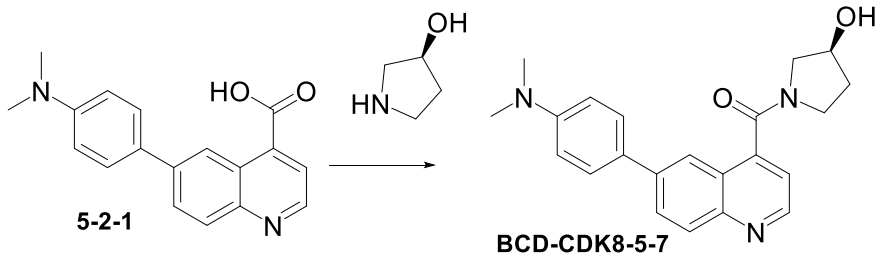


Fase 1. El compuesto **5-6-2** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando 6-yodo-4-hidroxiquinolina en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 2. El compuesto **5-6-1** se obtuvo de manera análoga al **5-2-4** (Ejemplo 29, Fase 1), usando **5-6-2** en lugar de 6-yodo-4-hidroxiquinolina.

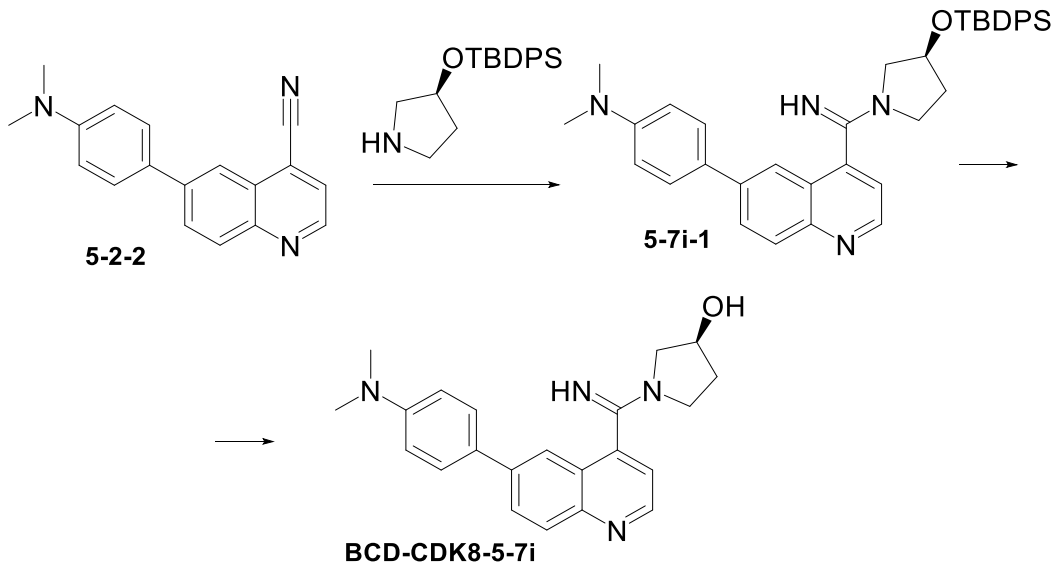
Fase 3. A la suspensión **5-6-1** (100 mg, 0.318 mol), 2-pirrolidona (54 mg, 0.637 mol), BINAP (20 mg, 10%-mol) y Cs_2CO_3 (259 mg, 0.796 mol) en 5 ml de 1,4-dioxano en una atmósfera inerte se le agregó acetato de paladio(II) (4 mg, 5%-mol.). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 hs. luego se le agregaron 50 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con soluciones saturadas de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **BCD-CDK8-5-6** se asiló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (98:2). Rendimiento 76 mg (75%).

Ejemplo 36. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-7.**



El compuesto **BCD-CDK8-5-7** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando clorhidrato (*S*)-3-hidroxipirrolidina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

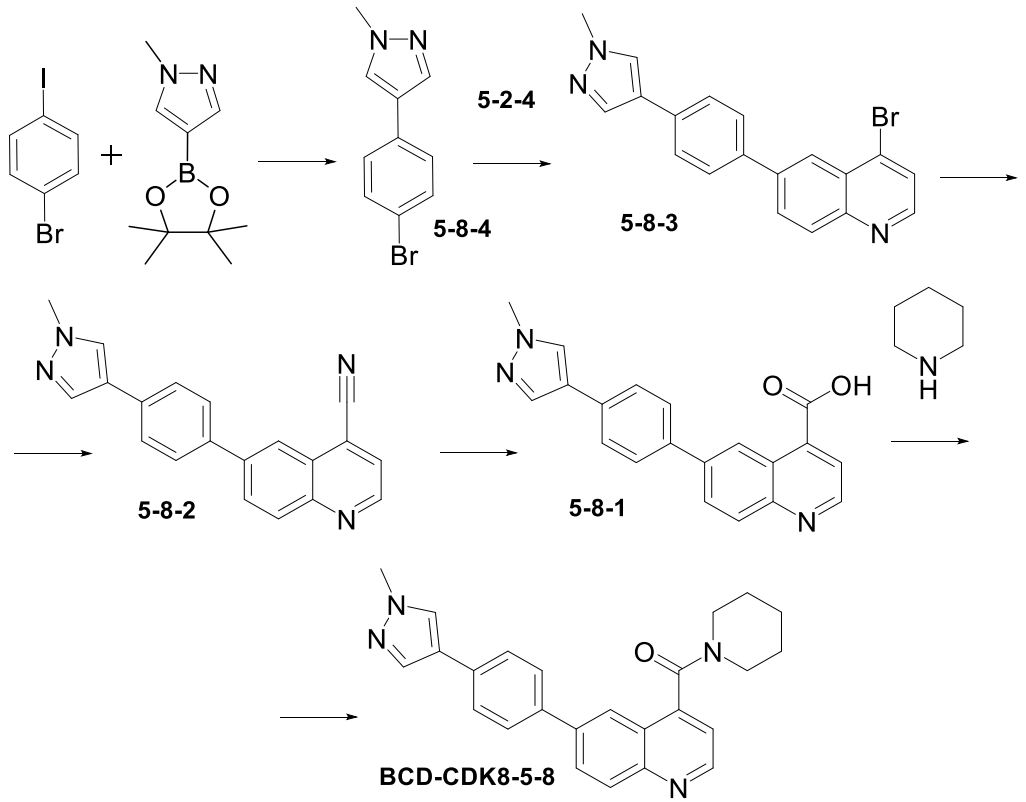
Ejemplo 37. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-7i.**



Fase 1. El compuesto **5-7i-1** se obtuvo de manera análoga al **5-2i-1** (Ejemplo 30, Fase 1), usando (S)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina (obtenido mediante la técnica descripta en WO 2014/029983) en lugar de (R)-3-(t-butildimetilsililoxi) pirrolidina.

Fase 2. Se diluyó **5-7i-1** (150 mg, 0.250 mol) en 2 ml de diclorometano y durante el enfriamiento se agregaron 4 ml de la solución HCl 4M en 1,4-diocano, se mantuvo 72 hs a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se agregaron durante la agitación 0.25 ml de la solución NH_3 7M en metanol, luego se destilaron los diluyentes. El producto **BCD-CDK8-5-7i** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-NH_3 en metanol (7M) (15:1). Rendimiento 70 mg (78%).

Ejemplo 38. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-8.**



Fase 1. El compuesto **5-8-4** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando el compuesto 1-Bromo-4-yodobenceno en lugar de **5-2-4** y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoboro-2-il)-1H-pirazol en lugar de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico.

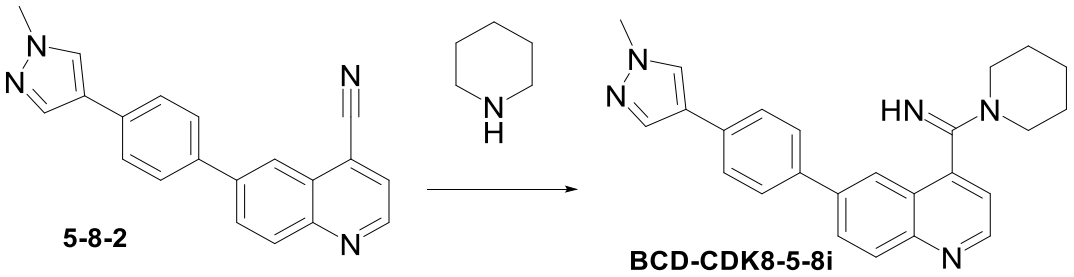
Fase 2. El compuesto **5-8-3** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando **5-8-4** en lugar del compuesto **5-4-5**.

Fase 3. El compuesto **5-8-2** se obtuvo de manera análoga al **5-2-2** (Ejemplo 29, Fase 3), usando **5-8-3** en lugar del compuesto **5-2-3**.

Fase 4. El compuesto **5-8-1** se obtuvo de manera análoga al **5-2-1** (Ejemplo 29, Fase 4), usando **5-8-2** en lugar del compuesto **5-2-2**.

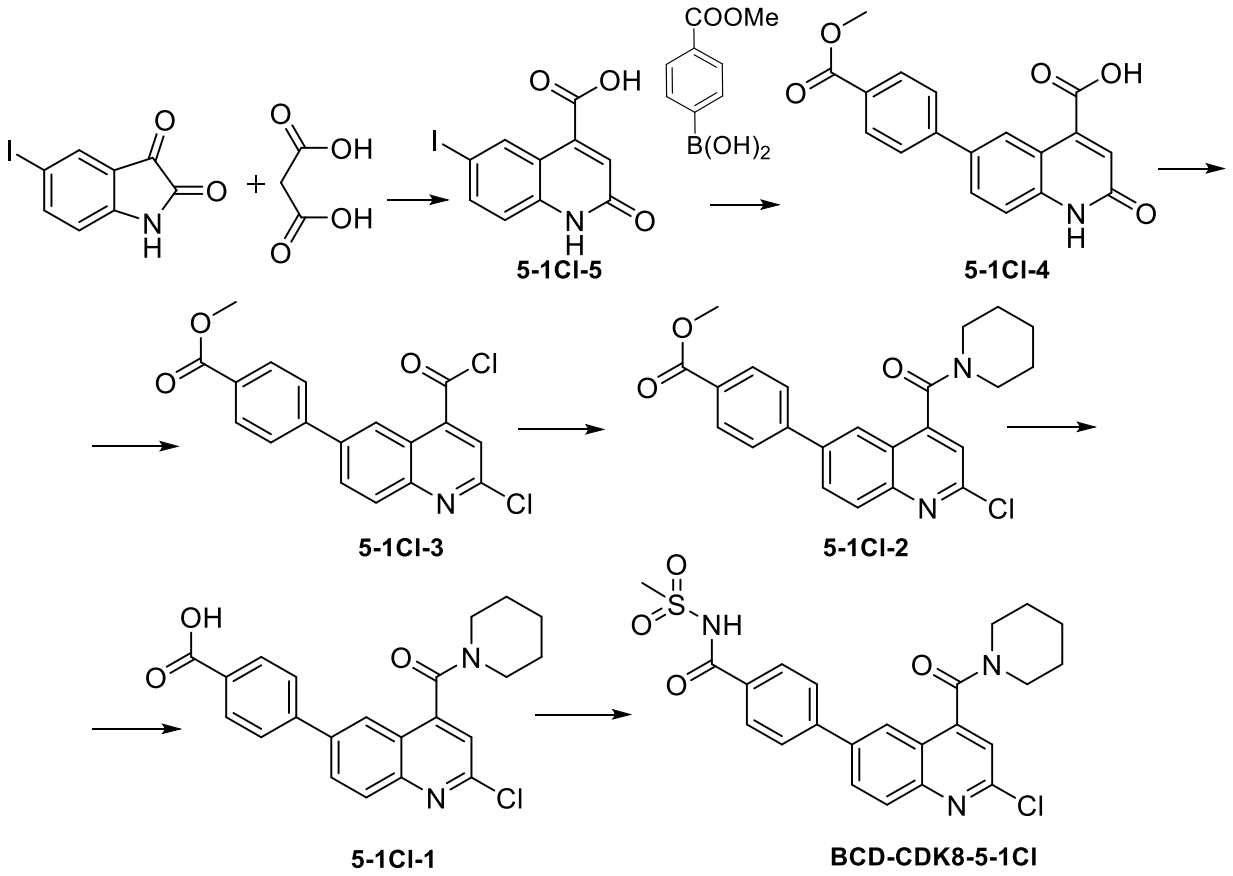
Fase 5. El compuesto **BCD-CDK8-5-8** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando **5-8-1** en lugar del compuesto **5-2-1** y piperidina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

Ejemplo 39. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-8i.**



El compuesto **BCD-CDK8-5-8i** se obtuvo de manera análoga al **5-2i-1** (Ejemplo 30, Fase 1), usando 5-**8-2** en lugar del compuesto **5-2-2** y piperidina en lugar de (R)-3-(t-butildimetilsililoxi) pirrolidina.

Ejemplo 40. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-1Cl.**



Fase 1. La mezcla 5-iodotiazina (2.00 g, 7.32 mol), ácido malónico (838 mg, 8.06 mol) y acetato de sodio (751 mg, 9.16 mol) se puso en ebullición durante 10 hs en 15 ml de ácido acético. Se filtró la suspensión, se lavó la sedimentación con etanol y acetona. El producto **5-1Cl-5** obtenido es un polvo de color gris oscuro. Rendimiento 1.35 g (58%).

Fase 2. El compuesto **5-1Cl-4** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **5-1Cl-5** en lugar de **5-2-4** y Ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

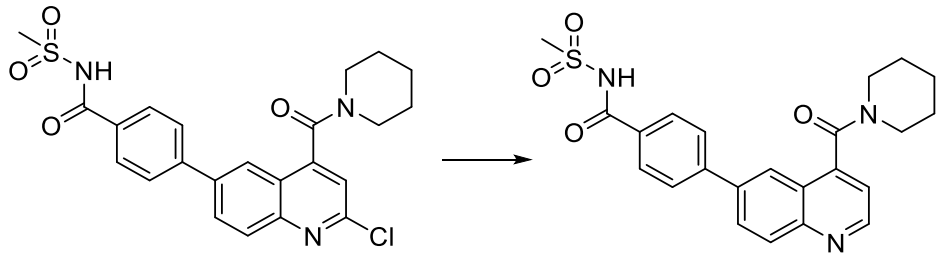
Fase 3. A una temperatura de 0–5°C a **5-1Cl-4** (1.21 g, 3.73 mol) se le agregó $SOCl_2$ (5 ml, 68.9 mol). La mezcla de reacción se mantuvo a 100°C durante 1.5 hs. Los elementos volátiles se eliminaron luego a presión reducida. El producto **5-1Cl-3** obtenido es un polvo marrón que se utilizó en la fase posterior sin más purificación. Rendimiento 1.34 g (100%).

Fase 4. Durante la agitación se agregó la suspensión **5-1Cl-3** (1.34 g, 3.73 mol) en 10 ml de diclorometano seco a una solución de piperidina (1.11 g, 13.1 mol) y trietilamina (5.21 ml, 37.3 mol) en 10 ml de diclorometano seco a 0–5°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 6 hs. Luego de la concentración el producto **5-1Cl-2** se asiló en forma de polvo amarillo claro mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente hexano-acetato de etilo (3:1). Rendimiento 457 mg (30%).

Fase 5. El compuesto **5-1Cl-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6a** (Ejemplo 2), usando el compuesto **5-1Cl-2** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-6e**.

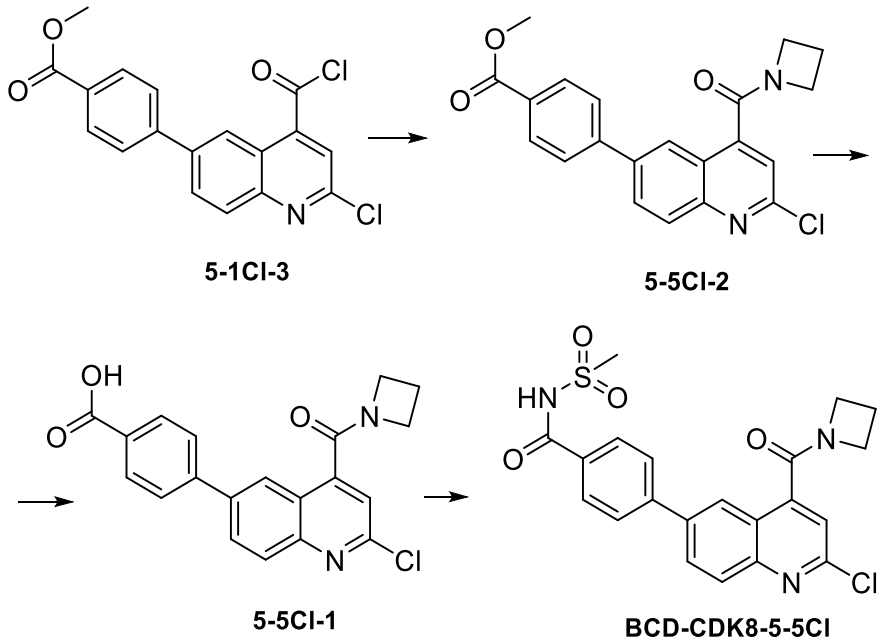
Fase 6. El compuesto **BCD-CDK8-5-1Cl** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-1** (Ejemplo 3), usando **5-1Cl-1**en lugar de **BCD-CDK8-1-6a**.

Ejemplo 41. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-1.**



Se agitó la mezcla de **BCD-CDK8-5-1Cl** (127 mg, 0.27 mol), trietilamina (0.075 ml, 0.54 mol) y Pd/C (20 mg) en 5 ml de metanol en una atmósfera de hidrógeno bajo una presión de 8 atm durante 3 hs. El producto obtenido mediante cromatografía preparatoria después de la concentración es un polvo blanco. Rendimiento 100 mg (85%).

Ejemplo 42. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-5Cl.**

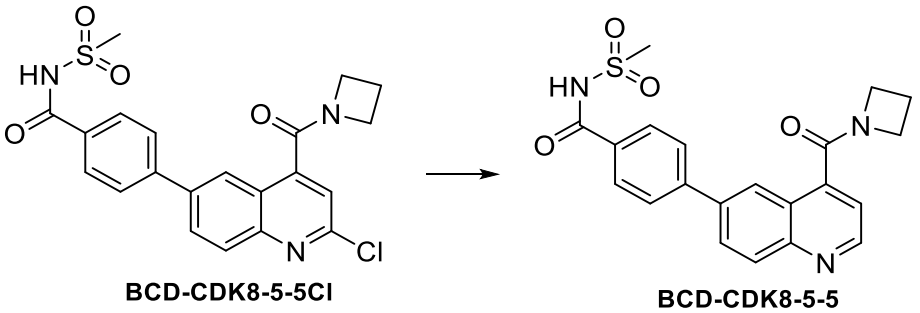


Fase 1. El compuesto **5-5Cl-2** se obtuvo de manera análoga al **5-1Cl-2** (Ejemplo 40, Fase 4), usando clorhidrato de azetidina en lugar de piperidina.

Fase 2. El compuesto **5-5Cl-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-6a** (Ejemplo 2), usando el compuesto **5-5Cl-2** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-6e**.

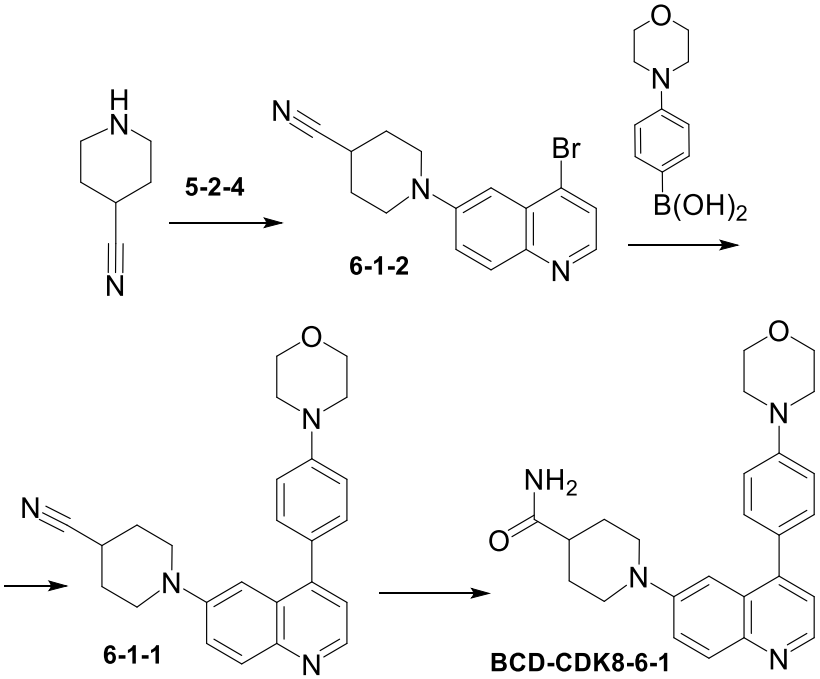
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-5-5Cl** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-1-1** (Ejemplo 3), usando **5-5Cl-1** en lugar de **BCD-CDK8-1-6a**.

Ejemplo 43. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-5-5.**



El compuesto **BCD-CDK8-5-5** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-1** (Ejemplo 41), usando **BCD-CDK8-5-5Cl** en lugar de **BCD-CDK8-5-1Cl**.

Ejemplo 44. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-1.**



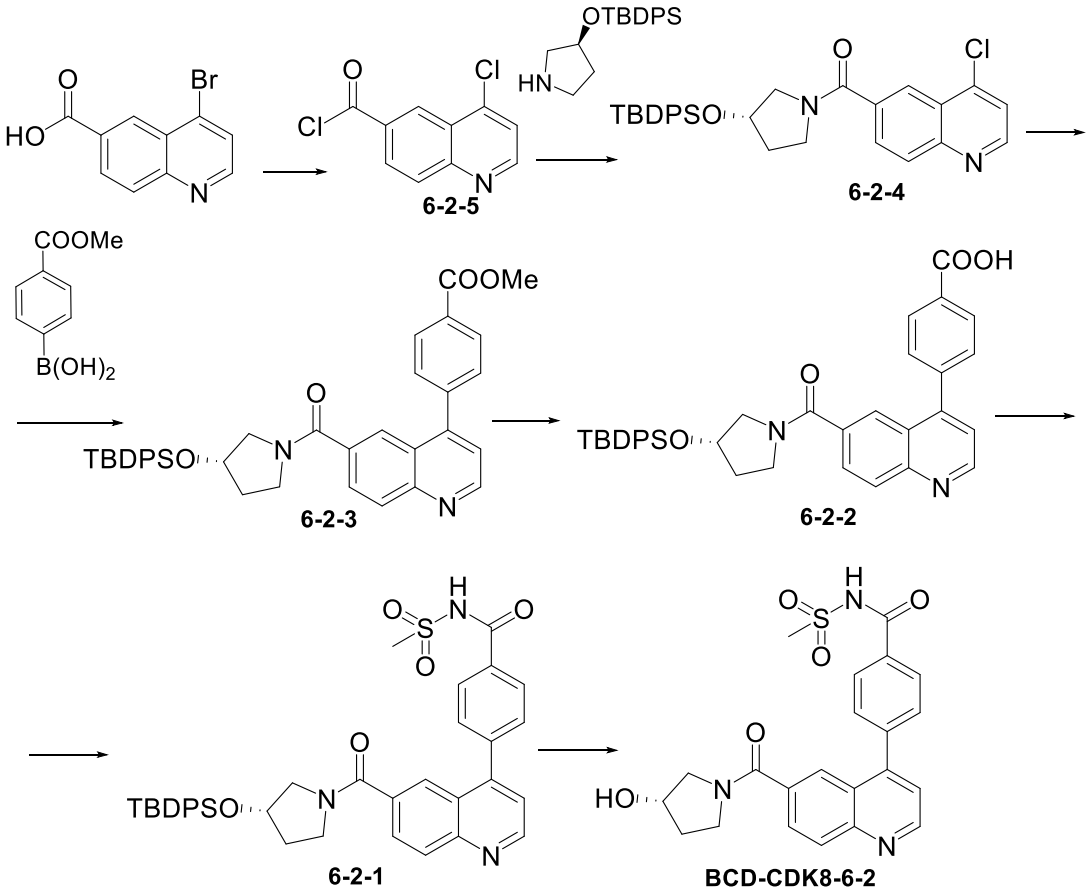
Fase 1. El compuesto **6-1-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-6** (Ejemplo 35, Fase 3), usando el compuesto **5-2-4** en lugar del compuesto **5-6-1** y 4-piperidinacarbonitrilo en lugar de 2-pirolidona.

Fase 2. El compuesto **6-1-1** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **6-1-2** en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-morfolinofenilborónico ácido 4-morfolinofenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico.

Fase 3. Se diluyó **6-1-1** (101 mg, 0.253 mol) en 2 ml de **80%-мас**. H_2SO_4 y se mantuvo a temperatura ambiente 48 hs. Luego se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua, se agregó una solución saturada de Na_2CO_3 hasta llegar al pH 8, el

producto se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml). El extracto combinado se diluyó con NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **BCD-CDK8-6-1** se asiló en un polvo amarillo-anaranjado por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (97:3). Rendimiento 61 mg (57%).

Ejemplo 45. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-2.**



Fase 1. Al ácido 4-bromoquinolin-6-carboxílico (530 mg, 2.11 mol) se le agregó $SOCl_2$ (5 ml, 68.5 mol) a una temperatura de 0–5°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 100°C durante 3 hs. Luego se eliminaron los componentes volátiles a una presión reducida. El producto **6-2-5** obtenido es un polvo beige que se utilizó en la fase posterior sin más purificación. Rendimiento 476 mg (100%).

Fase 2. Durante la agitación, se agregó la suspensión **6-2-5** (476 mg, 2.11 mol) en 4 ml de diclorometano seco a la solución (S)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina (755 mg, 2.32 mol) y trietilamina (0.881 ml, 6.33 mol) en 10 ml de diclorometano seco a 0–5°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 hs. Luego de la concentración se obtuvo el producto **6-2-4** en

forma de polvo blanco mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente hexano-acetato de etilo-diclorometano (3:2:2). Rendimiento 850 mg (72%).

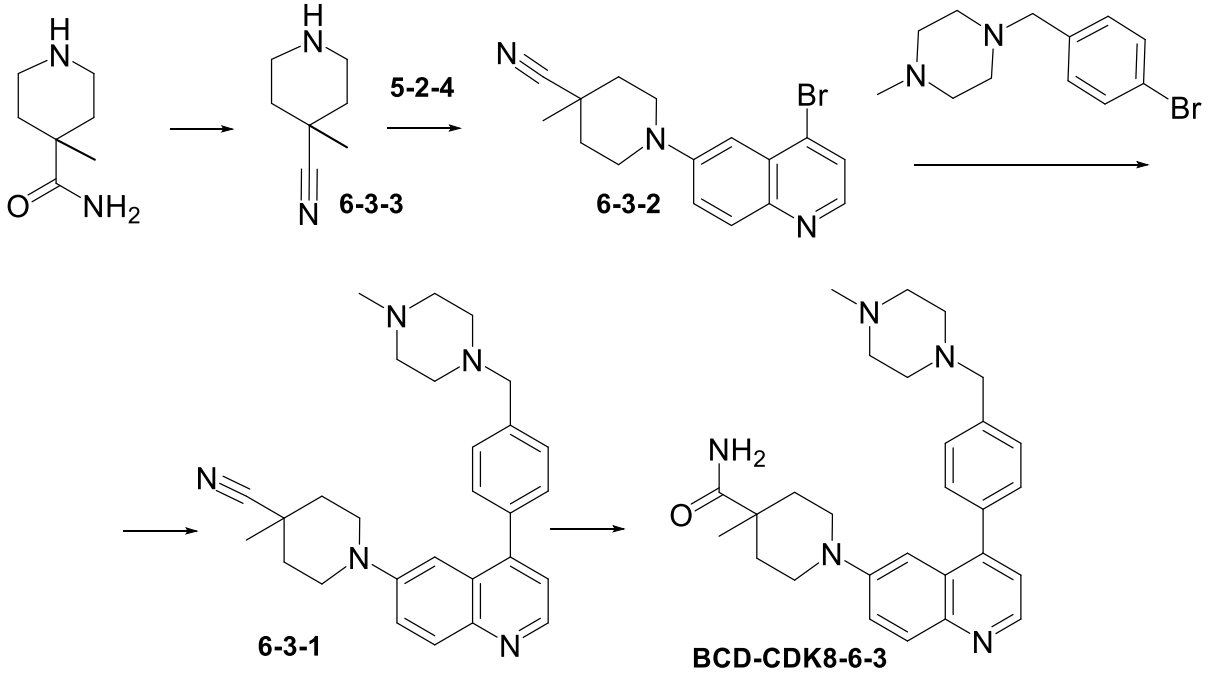
Fase 3. El compuesto **6-2-3** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando el compuesto **6-2-4** en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico.

Fase 4. A la solución **6-2-3** (934 mg, 1.52 mol) en 12 ml de metanol se le agregó la solución $LiOH{\cdot}H_2O$ (96 mg, 2.28 mol) en 6 ml de agua. Se llevó la mezcla de reacción a ebullición durante 2 hs, se destiló el metanol, se agregó una solución HCl 0.1M hasta llegar a pH 4. La suspensión se filtró, le lavó el sedimento con agua, se obtuvo un producto **6-2-2** en polvo gris. Rendimiento 795 mg (87%).

Fase 5. A la solución **6-2-2** (350 mg, 0.58 mol), metanosulfonamida (66 mg, 0.70 mol) y DMAP (11 mg, 0.09 mol) en 5ml de diclorometano se le agregó por partes EDC·HCl (128 mg, 0.67 mol) durante la agitación y el enfriamiento por baños de hielo. Se mantuvo la mezcla de reacción 16 hs a temperatura ambiente. Luego se destiló el solvente, el producto **6-2-1** obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice es un polvo blanco, siendo el eluyente diclorometano-metanol (94:6). Rendimiento 90 mg (23%).

Fase 6. El compuesto **BCD-CDK8-6-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-7i** (Ejemplo 37, Fase 2), usando **6-2-1** en lugar de **5-7i-1**.

Ejemplo 46. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-3.**



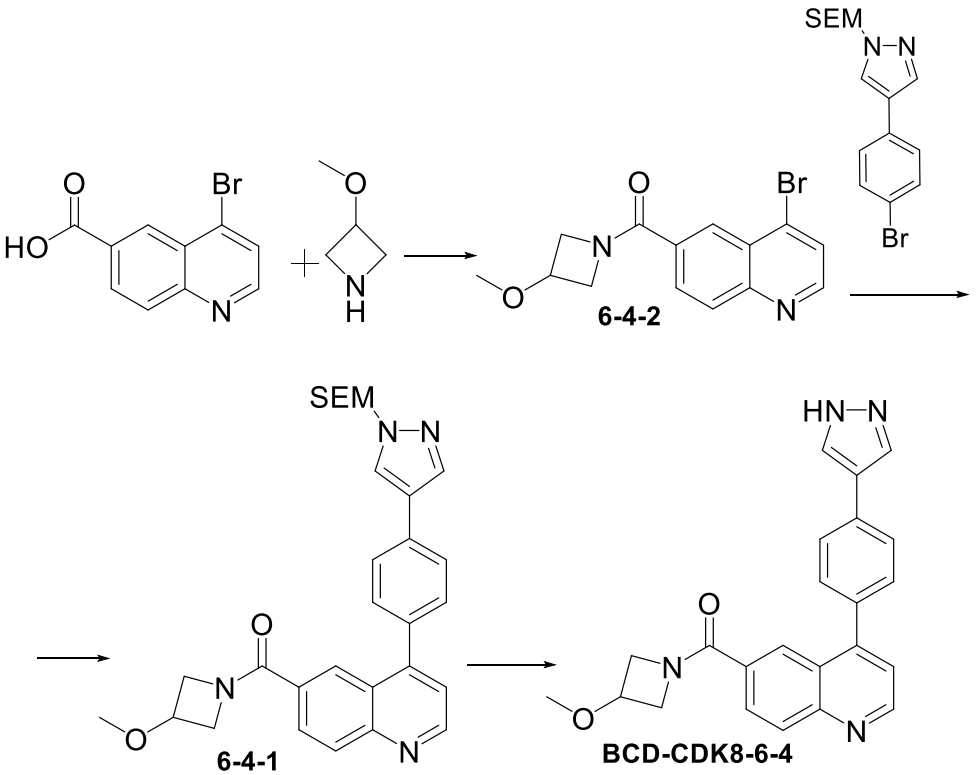
Fase 1. A una temperatura de 0–5°C a la 4-metilpiperidina-4-carboxamida (786 mg, 5.54 mol) se le agregó $SOCl_2$ (1.22 ml, 16.6 mol). La mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 10 hs. Luego se destiló el solvente, al resto se le agregó una solución de NH_3 7M en metanol a una temperatura de 0–5°C. Luego de la concentración se obtuvo el producto **6-3-3** como líquido amarillo mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-NH_3 en metanol (7M) (99:1). Rendimiento 433 mg (63%).

Fase 2. El compuesto **6-3-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-6** (Ejemplo 35, Fase 3), usando el compuesto **5-2-4** en lugar del compuesto **5-6-1** y **6-3-3** en lugar de 2-pirrilidona.

Fase 3. El compuesto **6-3-1** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando **6-3-2** en lugar del compuesto **5-2-4** y 1-((4-bromofenil) metil) -4-metilpiperazina en lugar del compuesto **5-4-5**.

Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-6-3** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-6-1** (Ejemplo 44, Fase 3), usando el compuesto **6-3-1** en lugar del compuesto **6-1-1**.

Ejemplo 47. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-4.**

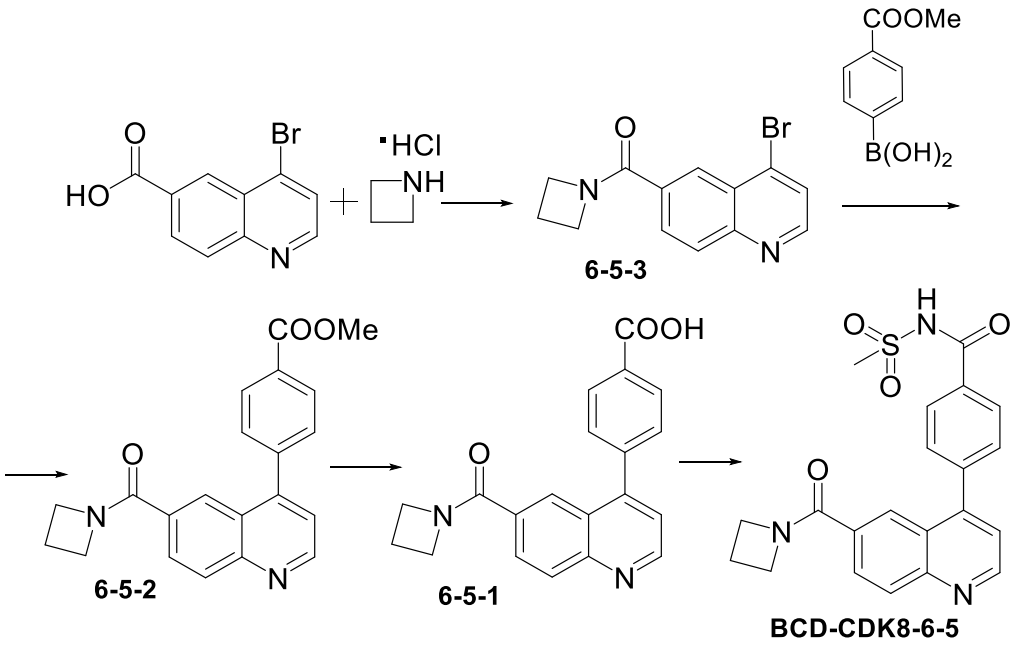


Fase 1. El compuesto **6-4-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando ácido 4-bromoquinolin-6-carboxílico en lugar del compuesto **5-2-1 y** 3-metoxiazetidina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

Fase 2. El compuesto **6-4-1** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando **6-4-2** en lugar del compuesto **5-2-4**.

Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-6-4** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-4** (Ejemplo 33, Fase 6), usando el compuesto **6-4-1** en lugar del compuesto **5-4-1**.

Ejemplo 48. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-5.**



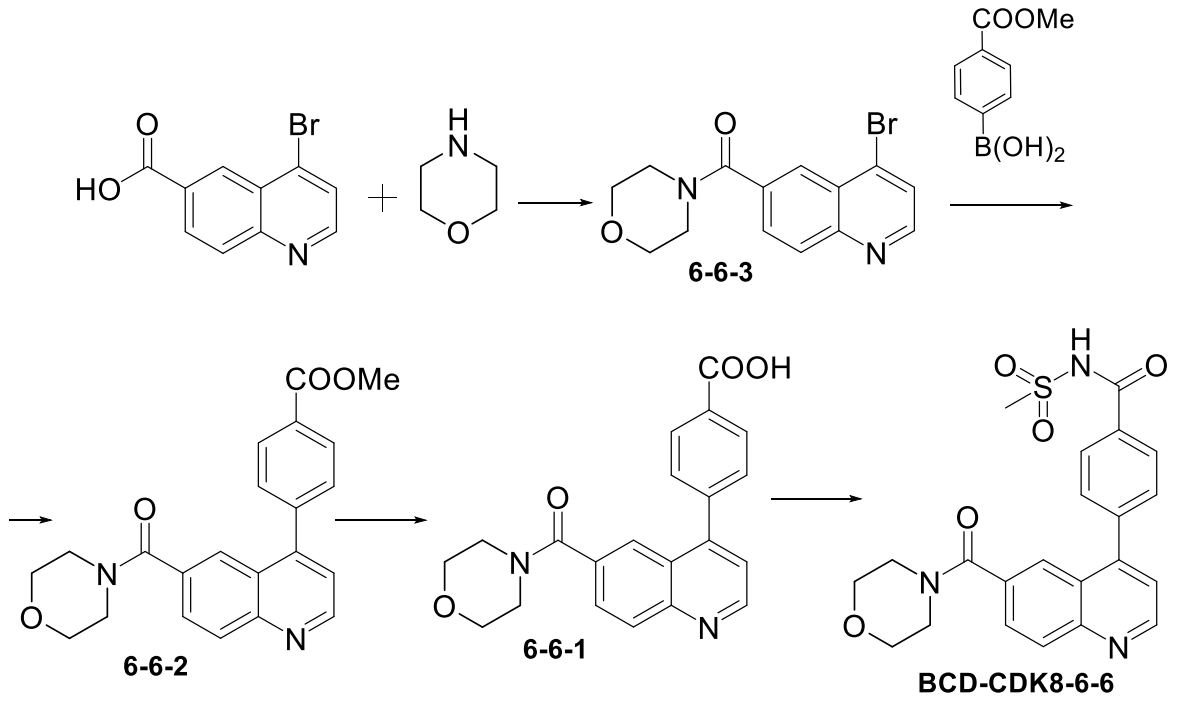
Fase 1. El compuesto **6-5-3** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando ácido 4-bromoquinolin-6-carboxílico en lugar del compuesto **5-2-1** y clorhidrato de azetidina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

Fase 2. El compuesto **6-5-2** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando el compuesto **6-5-3** en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico.

Fase 3. El compuesto **6-5-1** se obtuvo de manera análoga al **6-2-2** (Ejemplo 45, Fase 4), usando el compuesto **6-5-2** en lugar del compuesto **6-2-3**.

Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-6-5** se obtuvo de manera análoga al **6-2-1** (Ejemplo 45, Fase 5), usando **6-5-1** en lugar del compuesto **6-2-2**.

Ejemplo 49. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-6.**



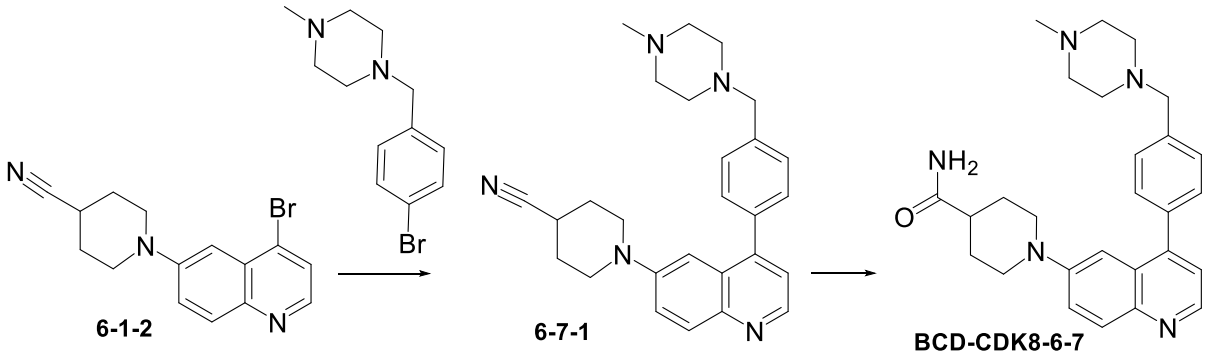
Fase 1. El compuesto **6-6-3** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando ácido 4-bromoquinolin-6-carboxílico en lugar del compuesto **5-2-1** y morfolina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

Fase 2. El compuesto **6-6-2** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **6-6-3** en lugar del compuesto **5-2-4** y Ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 3. El compuesto **6-6-1** se obtuvo de manera análoga al **6-2-2** (Ejemplo 45, Fase 4), usando **6-6-2** en lugar del compuesto **6-2-3**.

Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-6-6** se obtuvo de manera análoga al **6-2-1** (Ejemplo 45, Fase 5), usando el compuesto **6-6-1** en lugar del compuesto **6-2-2**.

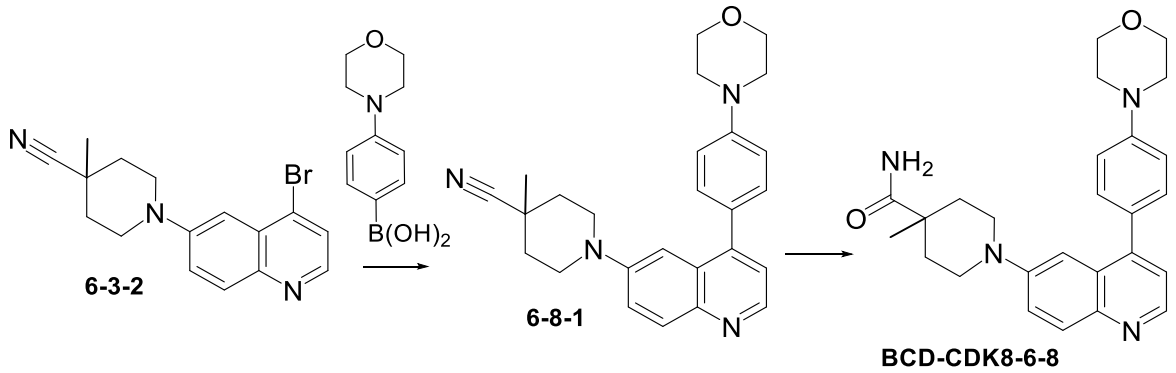
Ejemplo 50. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-7.**



Fase 1. El compuesto **6-7-1** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando el compuesto 6-**1-2** en lugar del compuesto **5-2-4** y 1-((4-bromofenil) metil)-4-metilpiperazina en lugar de **5-4-5**.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-6-7** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-6-1** (Ejemplo 44, Fase 3), usando el compuesto **6-7-1** en lugar del compuesto **6-1-1**.

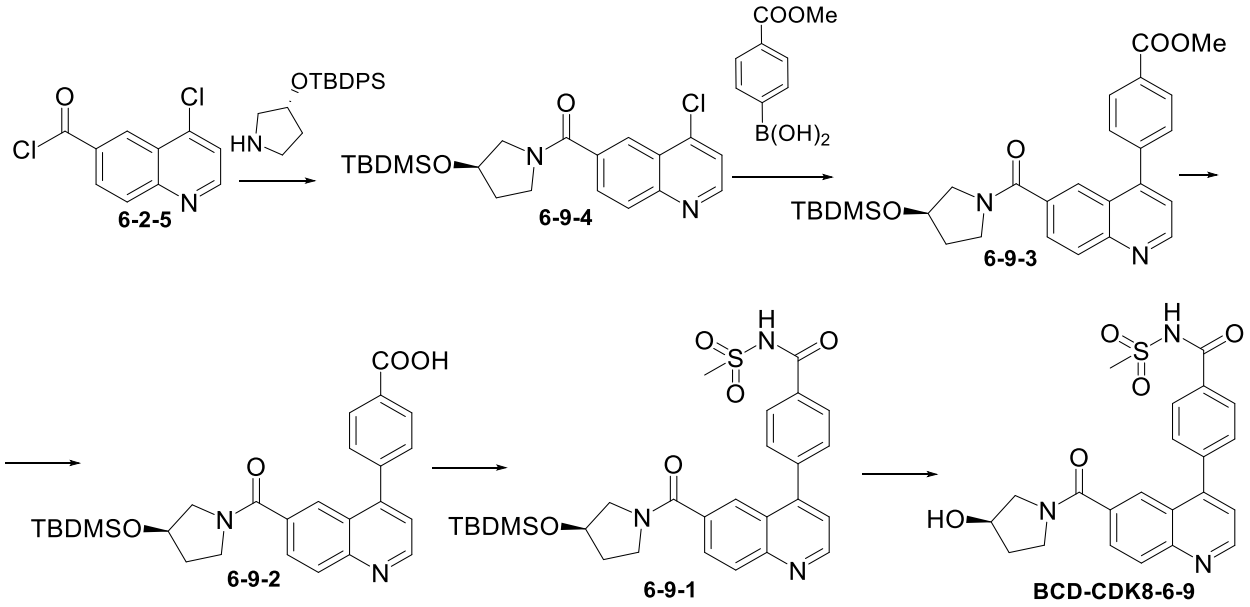
Ejemplo 51. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-8.**



Fase 1. El compuesto **6-8-1** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando el compuesto **6-3-2** en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-morfolinofenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-6-8** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-6-1** (Ejemplo 44, Fase 3), usando el compuesto **6-8-1** en lugar del compuesto **6-1-1**.

Ejemplo 52. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-9.**



Fase 1. El compuesto **6-9-4** se obtuvo de manera análoga al **6-2-4** (Ejemplo 45, Fase 2), usando (R) 3-(t-butildimetilsililoxi) pirrolidina en lugar de (S) -3- (t-butildifenilsililoxi) pirrolidina.

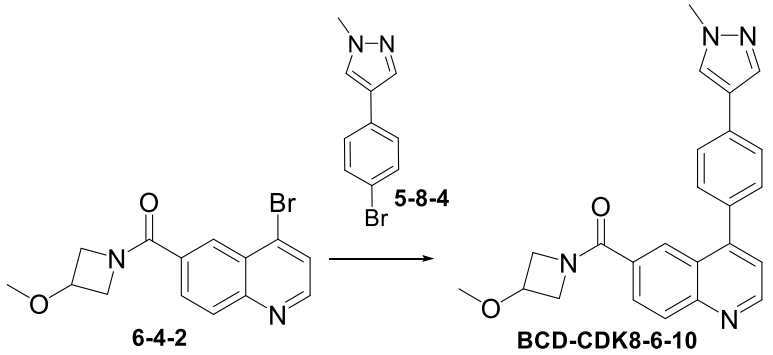
Fase 2. El compuesto **6-9-3** se obtuvo de manera análoga al **5-2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **6-9-4** en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 3. El compuesto **6-9-2** se obtuvo de manera análoga al **6-2-2** (Ejemplo 45, Fase 4), usando el compuesto **6-9-3** en lugar del compuesto **6-2-3**.

Fase 4. El compuesto **6-9-1** se obtuvo de manera análoga al **6-2-1** (Ejemplo 45, Fase 5), usando **6-9-2** en lugar del compuesto **6-2-2**.

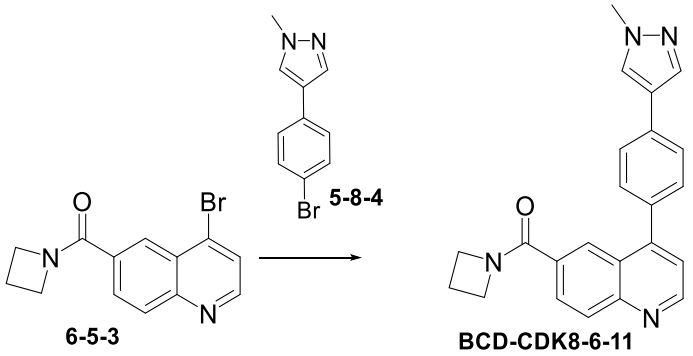
Fase 5. El compuesto **BCD-CDK8-6-9** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-2i** (Ejemplo 30, Fase 2), usando el compuesto **6-9-1** en lugar del compuesto **5-2i-1**.

Ejemplo 53. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-10.**



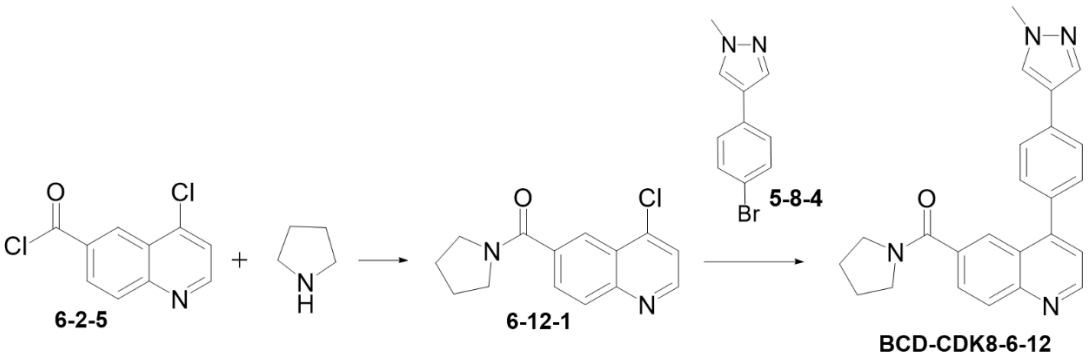
El compuesto **BCD-CDK8-6-10** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando el compuesto **6-4-2** en lugar del compuesto **5-2-4 y 5-8-4** en lugar de **5-4-5**.

Ejemplo 54. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-11.**



El compuesto **BCD-CDK8-6-11** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando el compuesto **6-5-3** en lugar del compuesto **5-2-4** y **5-8-4** en lugar de **5-4-5**.

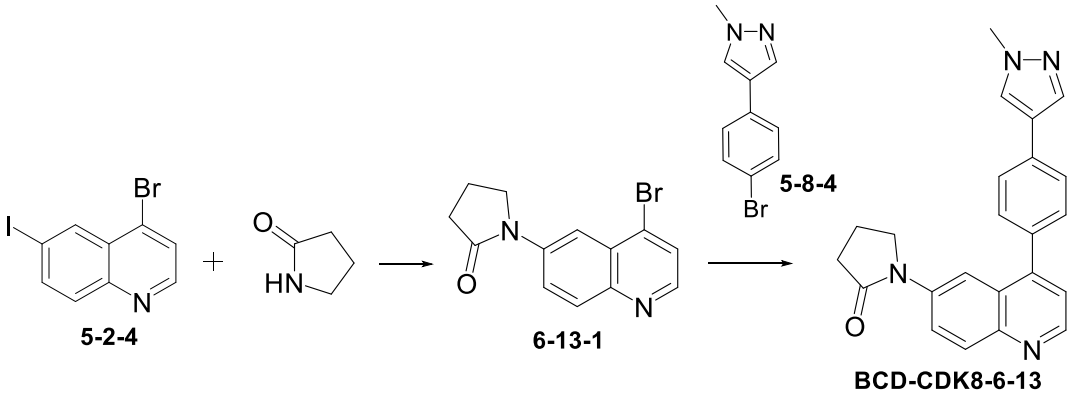
Ejemplo 55. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-12.**



Fase 1. El compuesto **6-12-1** se obtuvo de manera análoga al **6-2-4** (Ejemplo 45, Fase 2), usando pirrolidina en lugar de (*(S)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina*.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-6-12** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando el compuesto **6-12-1** en lugar del compuesto **5-2-4** y **5-8-4** en lugar de **5-4-5**.

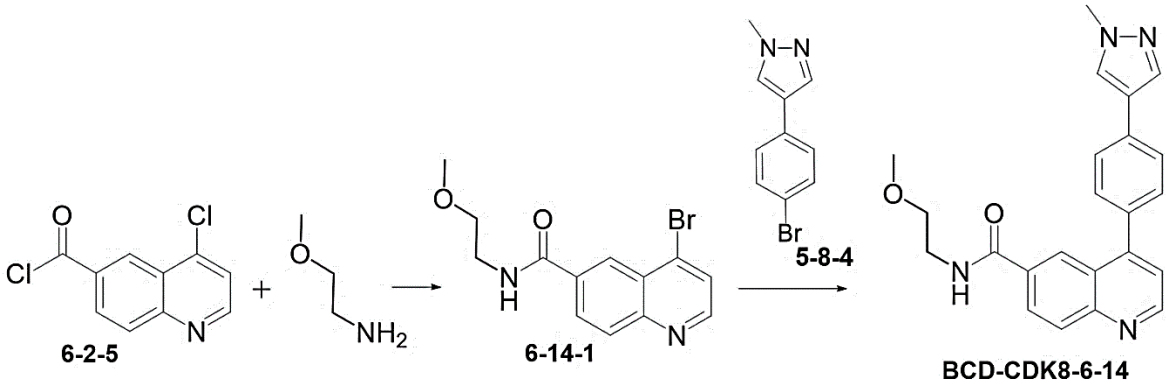
Ejemplo 56. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-13.**



Fase 1. El compuesto **6-13-1** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-6** (Ejemplo 35, Fase 3), usando **5-2-4** en lugar del compuesto **5-6-1**.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-6-13** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando **6-13-1** en lugar del compuesto **5-2-4** y **5-8-4** en lugar de **5-4-5**.

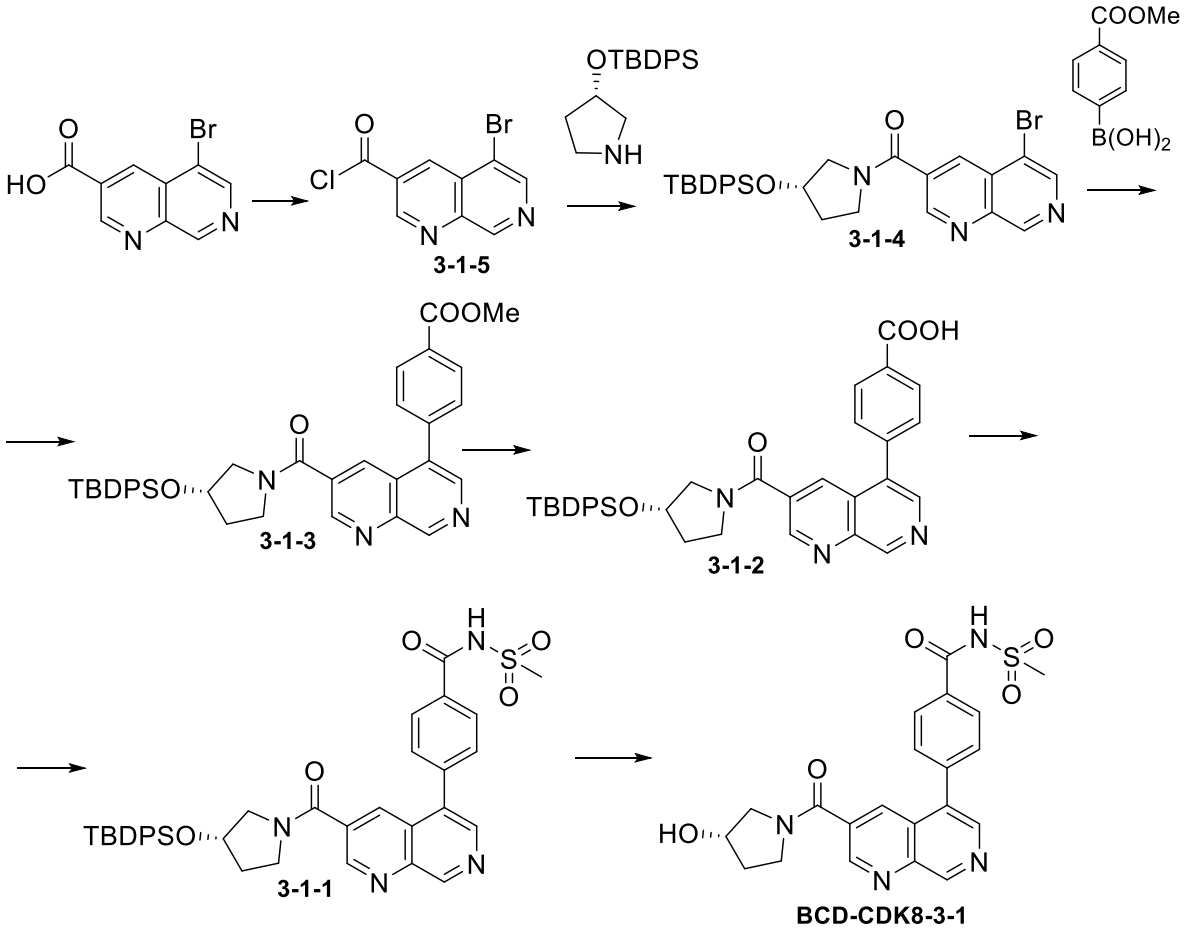
Ejemplo 57. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-6-14.**



Fase 1. El compuesto **6-14-1** se obtuvo de manera análoga al **6-2-4** (Ejemplo 45, Fase 2), usando 2-metoxietilamina en lugar de (S)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-6-14** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando el compuesto **6-14-1** en lugar del compuesto **5-2-4** y **5-8-4** en lugar de **5-4-5**.

Ejemplo 58. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-1.**



Fase 1. Al ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico (1.00 g, 3.95 mol) (obtenida según la técnica descripta en WO 2015/014768) se le agregó $SOCl_2$ (5 ml, 60 mol) y una gota de DMF. Se llevó a ebullición la mezcla de reacción durante 5 hs, luego se eliminaron los componentes volátiles bajo una presión reducida. Al resto se le agregaron 5 ml de MTBE, se concentró, el resto se secó al vacío en un evaporador rotativo. El producto de la reacción **3-1-5**, obtenido como un polvo amarillo verdoso se utilizó sin más purificación. Rendimiento 1.04 g (97%).

Fase 2. A la solución (S)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina (959 mg, 2.94 mol), trietilamina (1.234 ml, 8.84 mol) en 20 ml de diclorometano se agregó por goteo la solución recién preparada **3-1-5** (400 mg, 1.47 mol), trietilamina (0.411 ml, 2.95 mol) en 15 ml de diclorometano en atmósfera de nitrógeno a −5°C. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 5 hs. Luego se lavó la masa de reacción en la solución HCl 1M y se extrajo con diclorometano. Se separó la capa orgánica, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **3-1-4** se obtuvo como un polvo blanco mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (98:2). Rendimiento 644 mg (78 %).

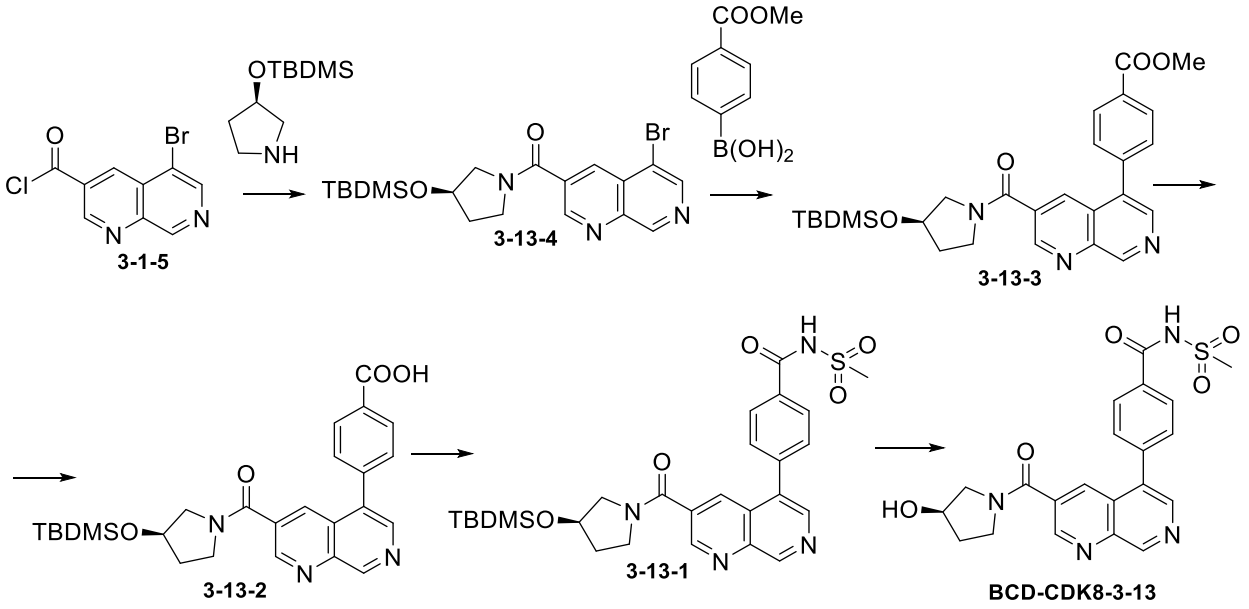
Fase 3. A la solución **3-1-4** (644 mg, 1.15 mol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (248 mg, 1.37 mol), Cs_2CO_3 (749 mg, 2.23 mol) en 20 ml de mezcla 1,4-dioxano-agua (1:1) se le agregó Pd $(PPh_3)_4$ (66 mg, 0.057mol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se calentó a 70°C durante 5 hs. Luego se concentró al vacío la masa de reacción. El producto **3-1-3** en forma de polvo blanco se extrajo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (98:2). Rendimiento 410 mg (58%).

Fase 4. A la solución **3-1-3** (410 mg, 0.67 mol) en 10 ml de metanol se le agregó por goteo la solución $LiOH{\cdot}H_2O$ (42 mg, 1.00 mol) en 5 ml de agua. Se agitó la mezcla obtenida durante 8 hs. Luego se agregó la solución HCl 1M hasta llegar a un pH 4. La suspensión se filtró, se lavó el sedimento con agua (3×20 ml), se secó al vacío hasta alcanzar una masa constante, obteniendo el producto **3-1-2** como un polvo blanco. Rendimiento 360 mg (87%).

Fase 5. A la solución **3-1-2** (219 mg, 0.364 mol), metanosulfonamida (42 mg, 0.437 mol) y DMAP (7 mg, 0.05 mol) en 15 ml de diclorometano se le agregó EDC·HCl (91 mg, 0.473 mol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla obtenida durante 24 hs. El producto **3-1-1** en forma de polvo blanco se separó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (9:1). Rendimiento 101 mg (41%).

Fase 6. A la solución **3-1-1** (94 mg, 0.138 mol) en 10 ml de diclorometano se agregó por goteo 4 ml de la solución HCl 4M en éter dietílico. Pasados dos días se filtró la mezcla de reacción, se lavó con éter dietílico (2×20 ml). El producto **BCD-CDK8-3-1** como polvo blanco se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (9:1). Rendimiento 59 mg (96%).

Ejemplo 59. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-13.**



Fase 1. El compuesto **3-13-4** se obtuvo de manera análoga al **3-1-4** (Ejemplo 58, Fase 2), usando (R) -3- (terc-butildimetilsililoxi) pirrolidina en lugar de (S) -3- (t-butildifenilsililoxi) pirrolidina.

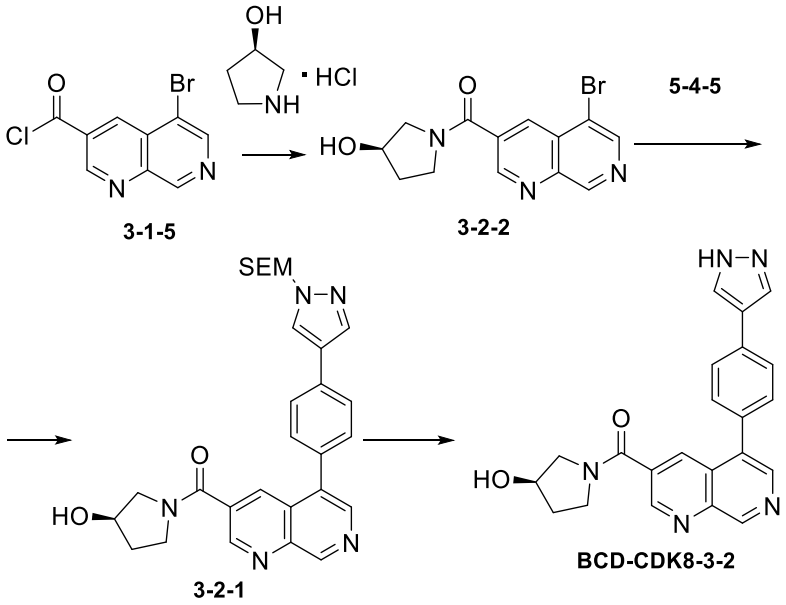
Fase 2. El compuesto **3-13-3** se obtuvo de manera análoga al **3-1-3** (Ejemplo 58, Fase 3), usando **3-13-4** en lugar de **3-1-4**.

Fase 3. El compuesto **3-13-2** se obtuvo de manera análoga al **3-1-2** (Ejemplo 58, Fase 4), usando **3-13-3** en lugar de **3-1-3**.

Fase 4. El compuesto **3-13-1** se obtuvo de manera análoga al **3-1-1** (Ejemplo 58, Fase 5), usando **3-13-2** en lugar de **3-1-2**.

Fase 5. El compuesto **BCD-CDK8-3-13** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-3-1** (Ejemplo 58, Fase 6), usando **3-13-1** en lugar de **3-1-1**.

Ejemplo 60. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-2.**

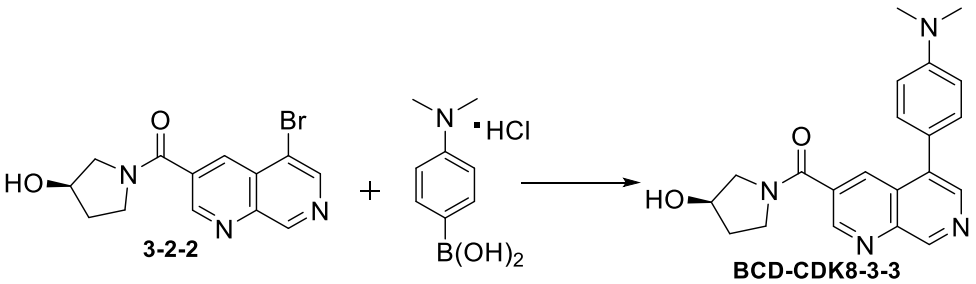


Fase 1. El compuesto **3-2-2** se obtuvo de manera análoga al **3-1-4** (Ejemplo 58, Fase 2), usando clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina en lugar de (*S*)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina.

Fase 2. El compuesto **3-2-1** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando **3-2-2** en lugar de **5-2-4**.

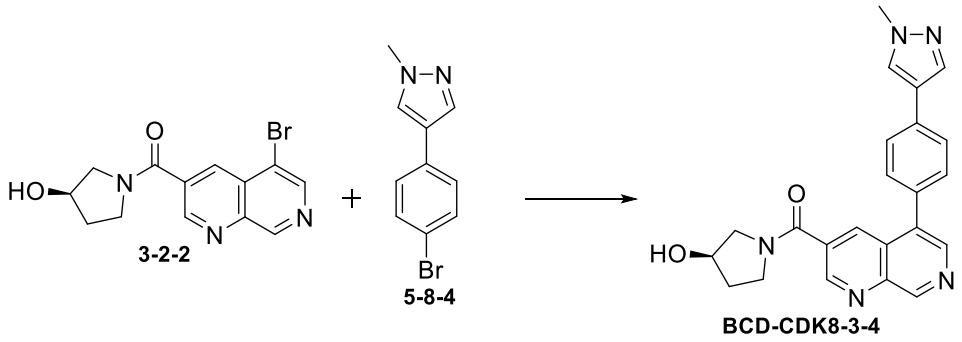
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-3-2** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-5-4** (Ejemplo 33, Fase 6), usando **3-2-1** en lugar de **5-4-1**.

Ejemplo 61. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-3.**



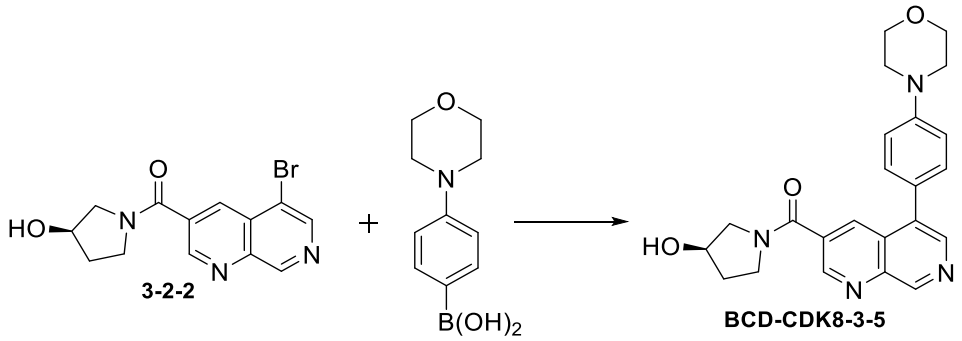
El compuesto **BCD-CDK8-3-3** se obtuvo de manera análoga al **3-1-3** (Ejemplo 58, Fase 3), usando clorhidrato ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico en lugar de ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico.

Ejemplo 62. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-4.**



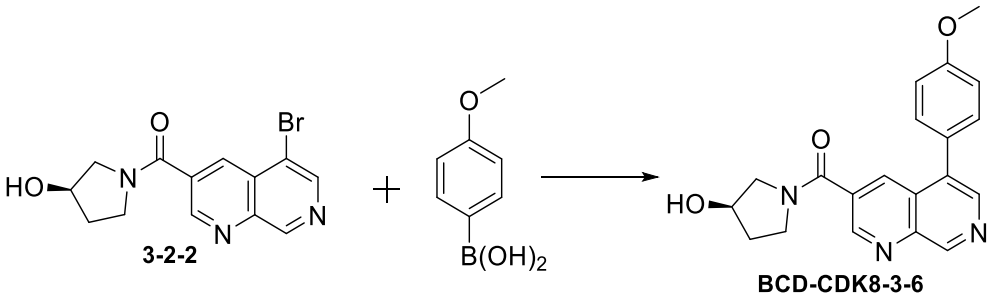
El compuesto **BCD-CDK8-3-4** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando el compuesto **5-8-4** en lugar del compuesto **5-4-5** y el compuesto **3-2-2** en lugar del compuesto **5-2-4**.

Ejemplo 63. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-5.**



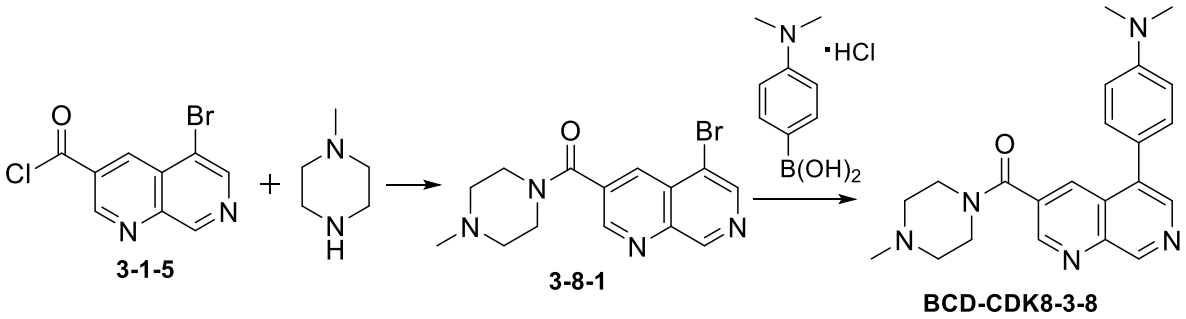
El compuesto **BCD-CDK8-3-5** se obtuvo de manera análoga al **3-1-3** (Ejemplo 58, Fase 3), usando ácido 4-morfolinofenilborónico en lugar de ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico.

Ejemplo 64. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-6.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-6** se obtuvo de manera análoga al **3-1-3** (Ejemplo 58, Fase 3), usando ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de 4-metoxicarbonilfenil borónico.

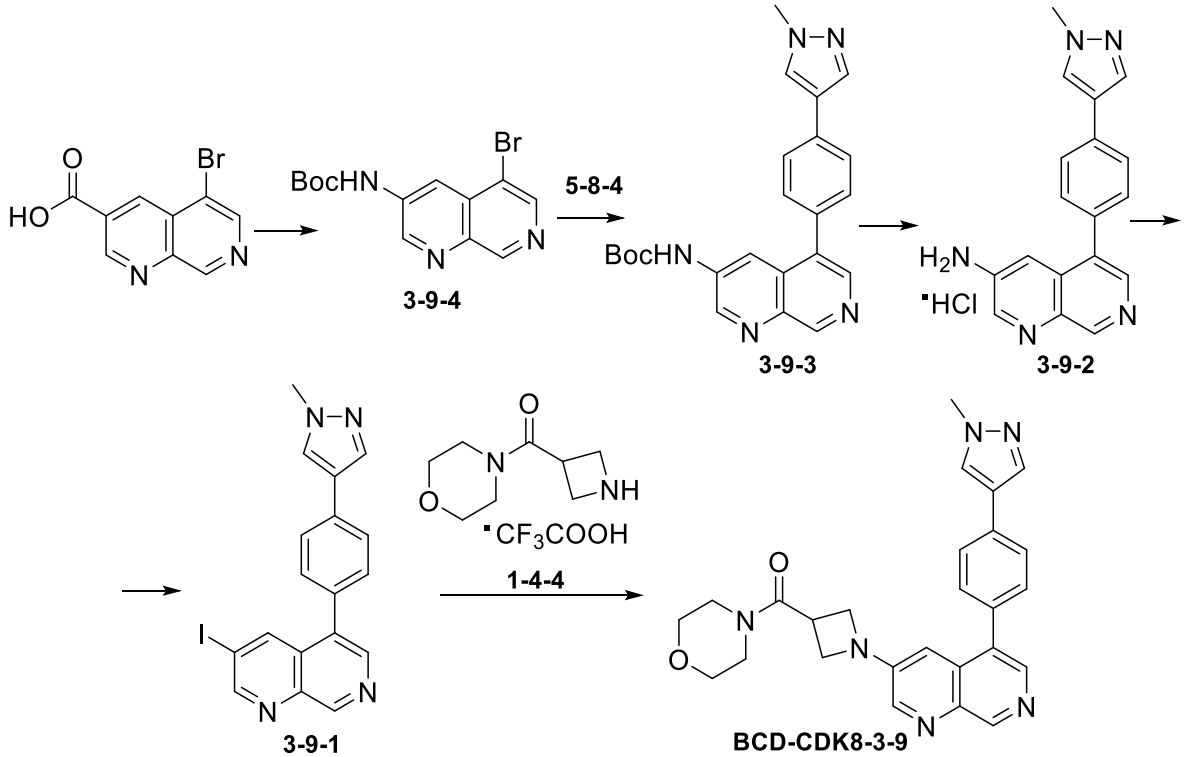
Ejemplo 65. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-8.**



Fase 1. El compuesto **3-8-1** se obtuvo de manera análoga al **3-1-4** (Ejemplo 58, Fase 2), usando *N*-metipiperazina en lugar de (S)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina**.**

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-3-8** se obtuvo de manera análoga al **3-1-3** (Ejemplo 58, Fase 3), usando el compuesto **3-8-1** en lugar del compuesto **3-1-4** y ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico en lugar de ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico**.**

Ejemplo 66. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-9.**



Fase 1.

El ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico (2.22 g, 8.78 mol) (obtenido según la técnica descripta en WO 2015/014768), DPPA (2.27 ml, 10.5 mol), trietilamina (1.47 ml, 10.5 mol) se suspendió en t-butanol anhidro (50 ml). Se hizo bullir la mezcla durante 8 hs. La

mezcla de reacción se concentró al vacío, el resto se diluyó en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (2×40 ml), solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y la solución saturada de NaCl (50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4. El producto **3-9-4** como polvo amarillo claro se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (96:4). Rendimiento 1,64 g (58 %).

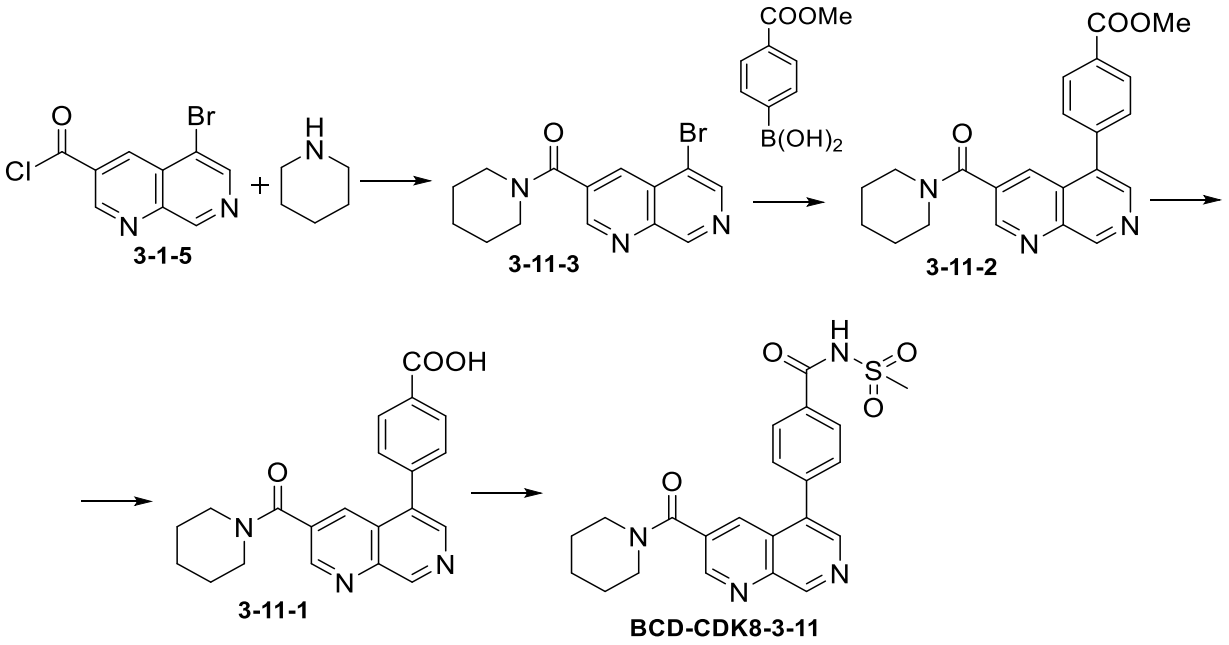
Fase 2. El compuesto **3-9-3** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando el compuesto **3-9-4** en lugar del compuesto **5-2-4** y el compuesto **5-8-4** en lugar de **5-4-5**.

Fase 3. A la solución del compuesto **3-9-3** (205 mg, 0.51 mol) en 10 ml de diclorometano al agitar se le agregó 5 ml de la solución HCl 4M en éter dietílico. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hs, luego de su filtrado se lavó con éter dietílico, se secó con al vacío hasta alcanzar una masa constante. Se obtuvo **3-9-2.** Rendimiento 169 mg (98%).

Fase 4. A la solución del compuesto **3-9-2** (169 mg, 0.50 mol) en 1 ml de la solución HCl 6M, se le agregó la solución $NaNO_2$ (52 mg, 0.75 mol) en 0.5 ml de H_2O a −5°C. Luego de 1 h se agregó la solución KI (415 mg, 2.50 mol) en 0.5 ml de H_2O. Luego de 1 h se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 3 hs. Se agregó la mezcla de reacción a la solución saturada Na_2SO_3, se extrajo con acetato de etilo (3×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto **3-9-1** como polvo amarillo se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (98:2). Rendimiento 132 mg (64%).

Fase 5. El compuesto **BCD-CDK8-3-9** se obtuvo de manera análoga al **1-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando el compuesto **3-9-1** en lugar del compuesto **1-1-3** y el compuesto **1-4-4**, en lugar del compuesto **1-1-2.**

Ejemplo 67. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-11.**



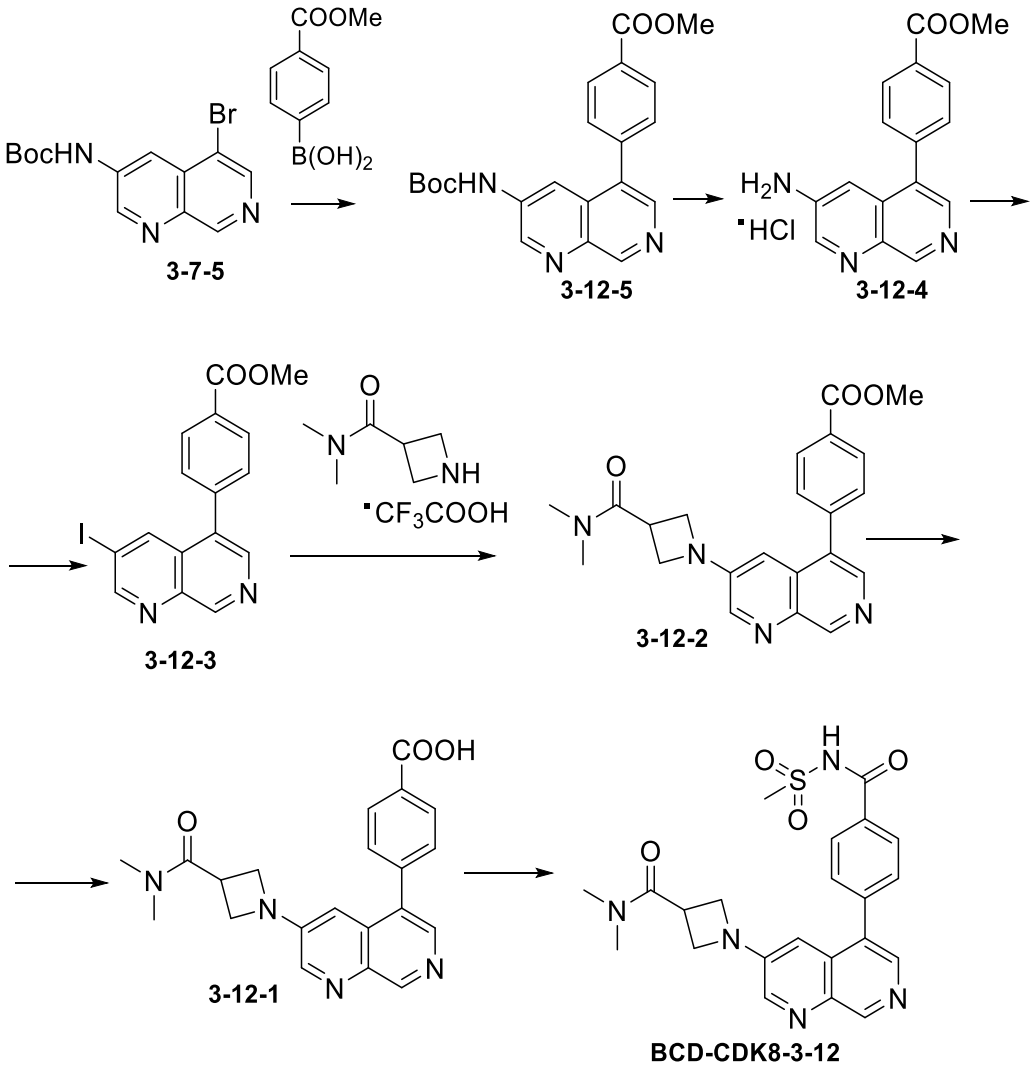
Fase 1. El compuesto **3-11-3** se obtuvo de manera análoga al **3-1-4** (Ejemplo 58, Fase 2), usando piperidina en lugar de clorhidrato ((S)-3-(t-butildifenilsililoxi) pirrolidina.

Fase 2. El compuesto **3-11-2** se obtuvo de manera análoga al **3-1-3** (Ejemplo 58, Fase 3), usando **3-11-3** en lugar de **3-1-4.**

Fase 3. El compuesto **3-11-1** se obtuvo de manera análoga al **3-1-2** (Ejemplo 58, Fase 4), usando el compuesto **3-11-2** en lugar de **3-1-3.**

Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-3-11** se obtuvo de manera análoga al **3-1-1** (Ejemplo 58, Fase 5), usando el compuesto **3-11-1** en lugar de **3-1-2.**

Ejemplo 68. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-12.**



Fase 1. El compuesto **3-12-5** se obtuvo de manera análoga al **3-1-3** (Ejemplo 58, Fase 3), usando el compuesto **3-7-5** en lugar del compuesto **3-1-4.**

Fase 2. El compuesto **3-12-4** se obtuvo de manera análoga al 3-**9-2** (Ejemplo 66, Fase 3), usando el compuesto **3-12-5** en lugar de **3-9-3**.

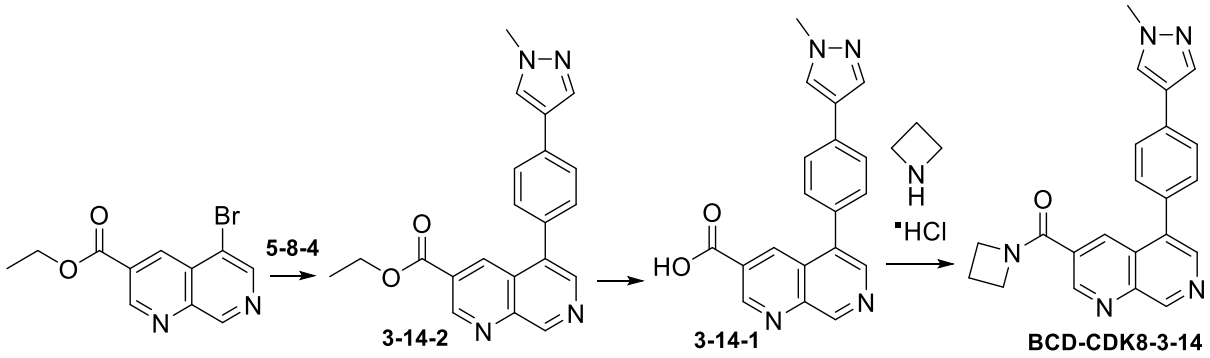
Fase 3. El compuesto **3-12-3** se obtuvo de manera análoga al 3-**9-1** (Ejemplo 66, Fase 4), usando el compuesto **3-12-4** en lugar del compuesto **3-9-2.**

Fase 4. El compuesto **3-12-2** se obtuvo de manera análoga al 1-**1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando **3-12-3** en lugar de **1-1-3** y *N, N-dimetilazetidina-3-carboxamida del ácido trifluoroacético* (obtenido mediante la técnica del Journal *of Medicinal Chemistry*, 53(9), 3645–3674; 2010) en lugar del compuesto **1-1-2**.

Fase 5. El compuesto **3-12-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**1-2** (Ejemplo 58, Fase 4), usando El compuesto **3-12-2** en lugar del compuesto **3-1-3**.

Fase 6. El compuesto **BCD-CDK8-3-12** se obtuvo de manera análoga al 3-**1-1** (Ejemplo 58, Fase 5), usando **3-12-1** en lugar del compuesto **3-1-2**.

Ejemplo 69. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-14.**

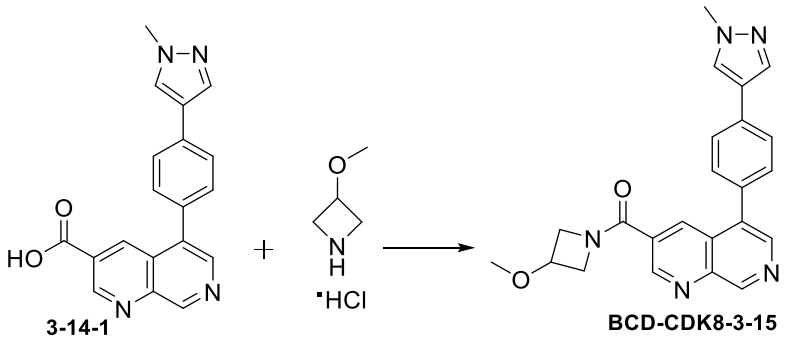


Fase 1. El compuesto **3-14-2** se obtuvo de manera análoga al 5-**4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico de etilo (obtenido mediante la técnica descripta en WO 2015/014768) en lugar de **5-2-4** y el compuesto **5-8-4** en lugar de **5-4-5**.

Fase 2. El compuesto **3-14-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**1-2** (Ejemplo 58, Fase 4), usando El compuesto **3-14-2** en lugar de **3-1-3**.

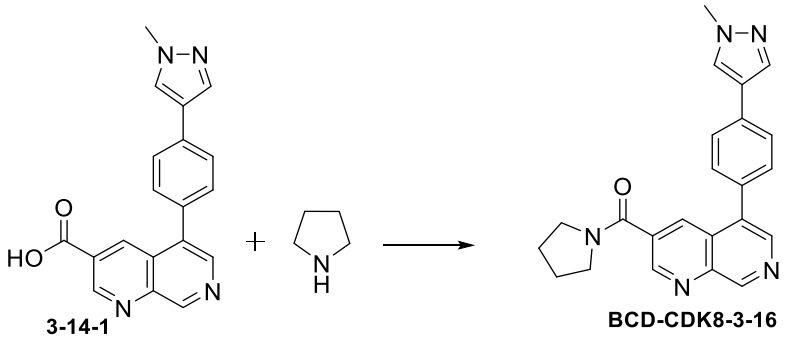
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-3-14** se obtuvo de manera análoga al **1-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1) usando el compuesto **3-14-1** en lugar de Ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico.

Ejemplo 70. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-15.**



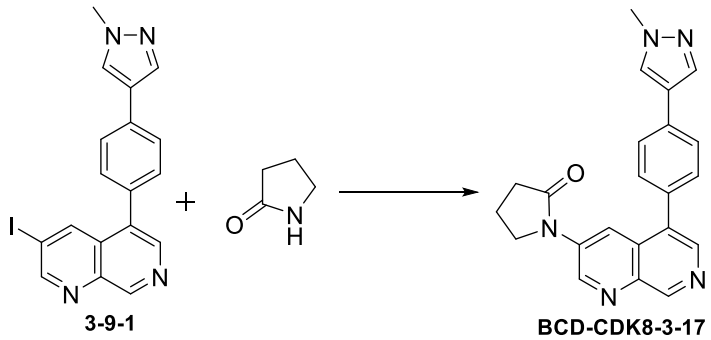
El compuesto **BCD-CDK8-3-15** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando clorhidrato 3-metoxiazetidina en lugar de clorhidrato de azetidina y el compuesto **3-14-1** en lugar de Ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico.

Ejemplo 71. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-16.**



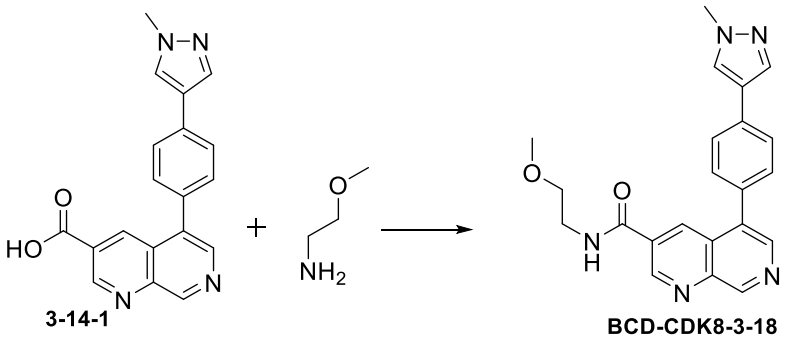
El compuesto **BCD-CDK8-3-16** se obtuvo de manera análoga al 1**-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando pirrolidina en lugar de clorhidrato de azetidina y el compuesto 3**-14-1** en lugar de Ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico.

Ejemplo 72. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-17.**



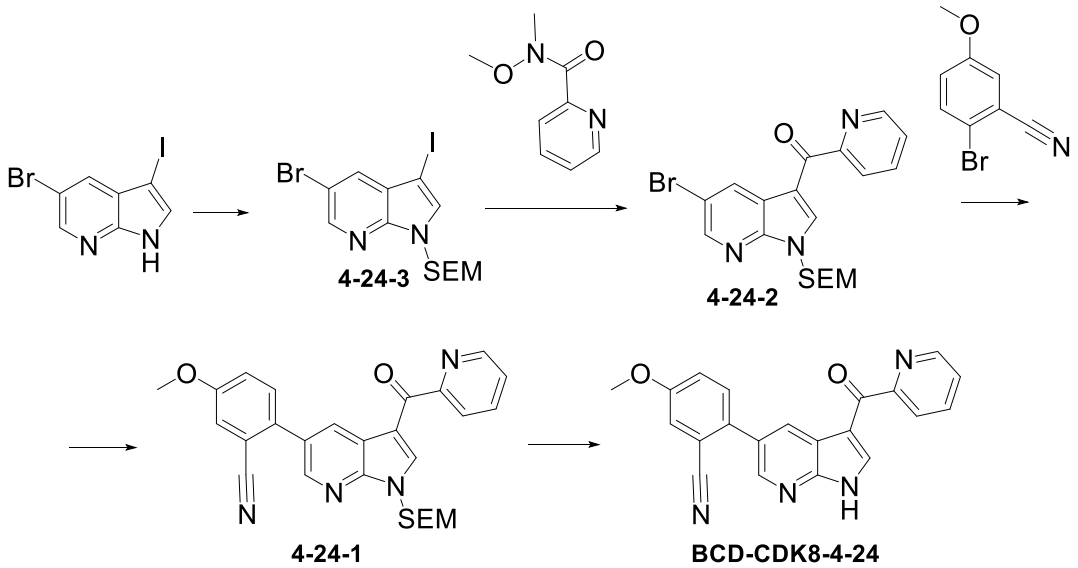
El compuesto **BCD-CDK8-3-17** se obtuvo de manera análoga al 1**-1-1** (Ejemplo 1, Fase 3), usando **3-9-1** en lugar de **1-1-3** y 2-pirolidona en lugar de **1-1-2**.

Ejemplo 73. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-18.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-18** se obtuvo de manera análoga al 1**-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando 2-metoxietilamina en lugar de clorhidrato de azetidina y el compuesto **-14-1** en lugar de Ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico.

Ejemplo 74. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-24.**



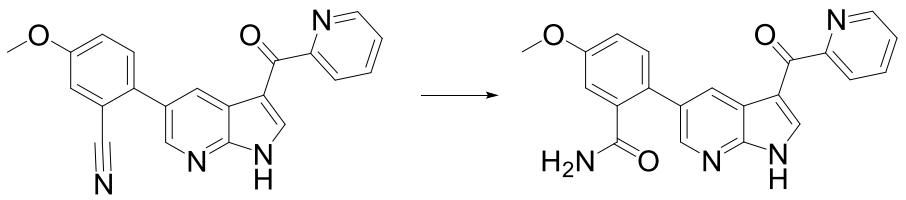
Fase 1. A la solución 5-bromo-3-yodo-1H-pirrol [2,3] piridina (6.78 g, 21 mol) en 70 ml de THF, enfriada con baño de hielo, se le agregó NaH (1.51 g, 63 mol). La suspensión se agitó 15 min, luego lo cual se le agregó SEMCl (4.1 ml, 23.1 mol). La masa de reacción se mantuvo en agitación una noche. Luego se le agregó 250 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con un solución saturada de NaCl y se secó con $MgSO_4$. El producto **4-24-3** se separó como líquido viscoso amarillo claro mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un sistema de acetato de etilo-hexano (2:8). Rendimiento 9.01 g (95%).

Fase 2. La solución del compuesto **4-24-3** (3.00 g, 6.50 mol) se degasificó en THF seco con argón y se enfrió hasta −77°C. Luego se le agregó 2.5 M de la solución butillitio en hexano (3.1 ml, 7.54 mol), se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A la solución obtenida se le agregó *N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida* (990 mg, 5.90 mol) (obtenido mediante la técnica descripta en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(16), 4639–4642; 2009). Pasados 20 min la masa de reacción se diluyó en 200 ml de solución saturada NH_4Cl, El producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$. El producto **4-24-2** se separó en forma de polvo amarillo claro mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un sistema de acetato de etilo-hexano (1:9). Rendimiento 1.90 g (64%).

Fase 3. A la solución 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo (250 mg, 1.18 mol), diluida en 1.5 ml de 1,4-dioxano se le agregó bis (pinacolato) diborano (449 mg, 1.77 mol), acetato de potasio (139 mg, 1.41 mol), X-Phos (112 mg, 0.236 mol) y Pd $(OAc)_2$ (26 mg, 0.118 mol). Se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera inerte a 85°C durante 2.5 hs. A la suspensión obtenida se le agregó el compuesto **4-24-2** (510 mg, 1.18 mol), Cs_2CO_3 (1.15 g, 3.54 mol), Pd $(PPh_3)_4$ (115 mg, 0.117 mol) y 0.5 ml de agua. La masa de reacción se agitó en una atmósfera inerte durante 6 hs a 90°C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$. El producto **4-24-1** obtenido es un polvo amarillo claro mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un sistema de acetona-hexano (2:8). Rendimiento 414 mg (91%).

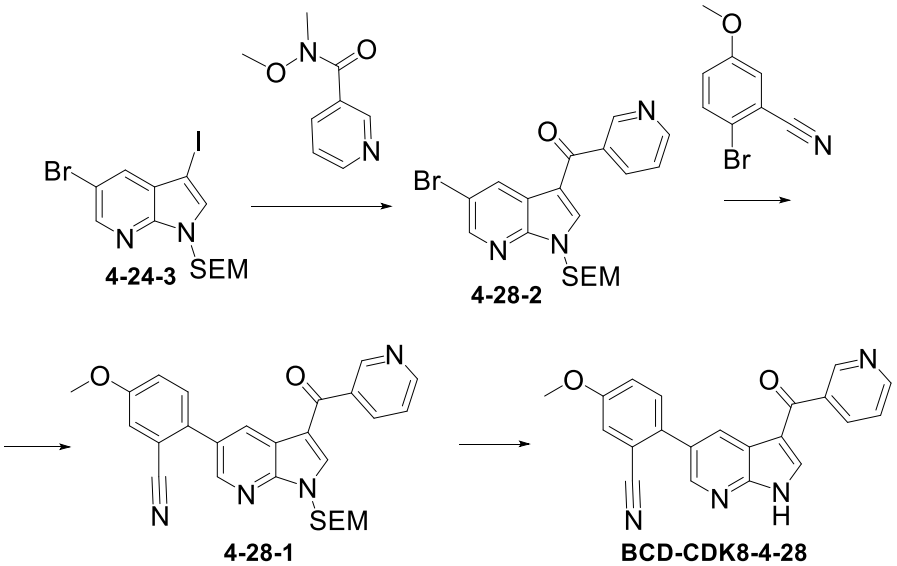
Fase 4. A la suspensión del compuesto **4-24-1** (414 mg, 0.85 mol) en 1.5 ml de diclorometano, enfriada mediante baños de hielo se le agregó ácido trifluoroacético (0.75 ml, 9.8 mol). La masa de reacción se agitó durante 8 hs a temperatura ambiente. Luego se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$. El producto de la reacción **BCD-CDK8-4-24** se separó como polvo blanco mediante cromatografía de columna en un sistema acetona-hexano (5:5). Rendimiento 157 mg (52%).

Ejemplo 75. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-4.**



A la solución del compuesto **BCD-CDK8-4-24** (90 mg, 0.25 mol) en 1 ml de DMF se le agregó K_2CO_3 (38 mg, 0.275 mol) y 0.25 ml 30% H_2O_2. La masa de reacción se agitó a 50°C durante 5 hs. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$. El producto de la reacción se separó como polvo blanco mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un sistema de acetona-hexano (5:5). Rendimiento 35 mg (37%).

Ejemplo 76. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-28.**

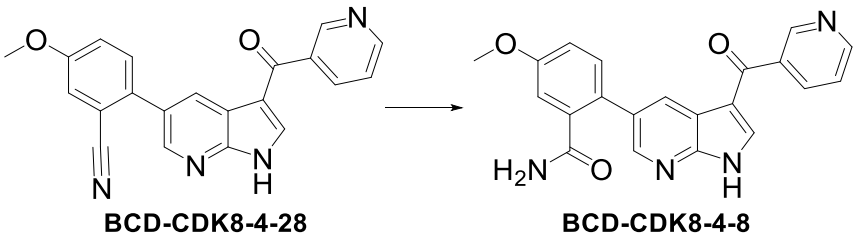


Fase 1. El compuesto **4-28-2** se obtuvo de manera análoga al **4-24-2** (Ejemplo 74, Fase 2), usando *N-metoxi-N-metilpiridina-3-carboxamida* (obtenido mediante la técnica descripta en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(16), 4639–4642, 2009) en lugar de *N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida*.

Fase 2. El compuesto **4-28-1** se obtuvo de manera análoga al **4-24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando **4-28-2** en lugar del compuesto **4-24-2.**

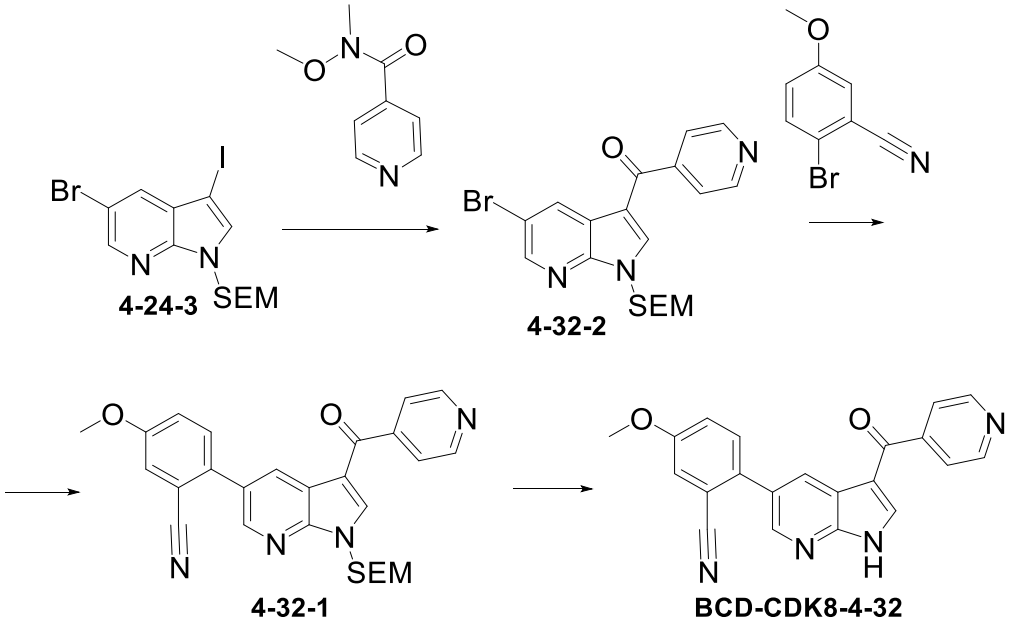
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-4-28** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-28-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 77. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-8.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-8** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-4** (Ejemplo 75), usando **BCD-CDK8-4-28** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-24.**

Ejemplo 78. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-32.**

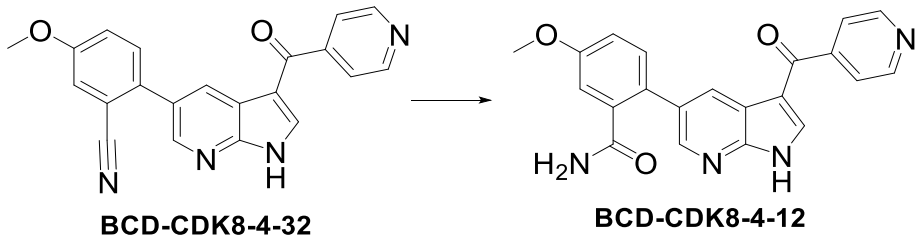


Fase 1. El compuesto **4-32-2** se obtuvo de manera análoga al **4-24-2** (Ejemplo 74, Fase 2), usando *N-metoxi-N-metilpiridina-4-carboxamida* (obtenido mediante la técnica descripta en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(3), 790–793, 2014), en lugar de *N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida*.

Fase 2. El compuesto **4-32-1** se obtuvo de manera análoga al **4-24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando **4-32-2** en lugar del compuesto **4-24-2.**

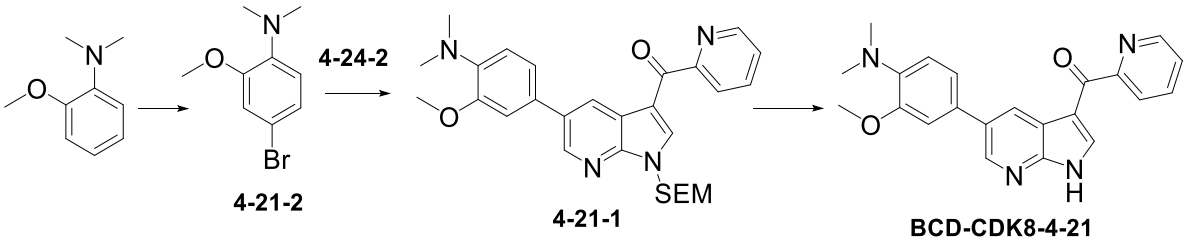
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-4-32** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-32-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 79. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-12.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-12** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-4** (Ejemplo 75), usando **BCD-CDK8-4-32** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-24.**

Ejemplo 80. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-21.**

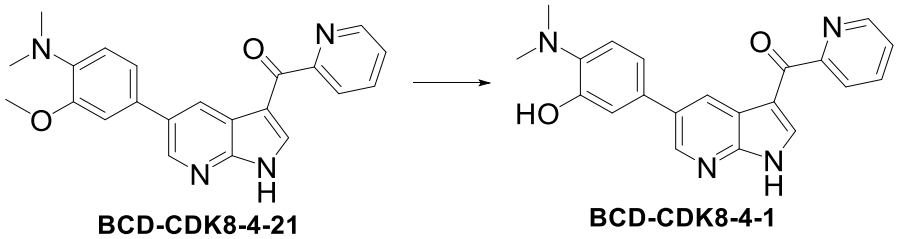


Fase 1. A la solución 2-metoxi-N, N-dimetilanilina (3.00 g 19.8 mol) (obtenido mediante la técnica descripta en *Angewandte Chemie International Edition*, 55(23), 6776–6779, 2016) en 50 ml de acetonitrilo se le agregó *N-bromosuccinimida* (3.71 g, 20.8 mol) al enfriar con baños de hielo. La mezcla se diluyó después de 30 min con 250 ml de agua, El producto se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y la solución NaCl y se secó con $MgSO_4$. El producto fue utilizado sin mayor purificación. Rendimiento 3.5 g (77%).

Fase 2. El compuesto **4-21-1** se obtuvo de manera análoga al **4-24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando el compuesto **4-21-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo.

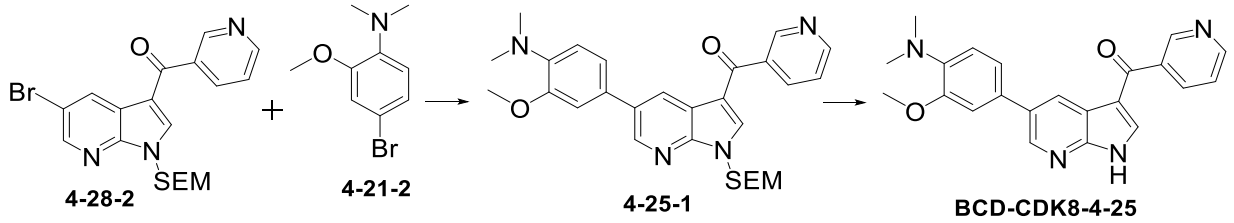
Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-4-21** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-21-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 81. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-1.**



A la solución del compuesto **BCD-CDK8-4-21** (92 mg, 0.222 mol) en 20 ml de dicloroetano se le agregó $AlCl_3$ (296 mg 2.22 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 8 hs. El solvente se extrajo al vacío. Al resto le agregaron una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con $MgSO_4$. El producto de la reacción se obtuvo como polvo blanco mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un sistema diclorometano-metanol (95:5). Rendimiento 46 mg (52%).

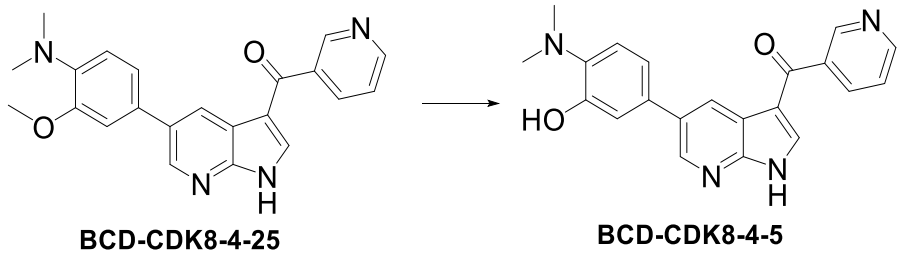
Ejemplo 82. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-25.**



Fase 1. El compuesto **4-25-1** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando **4-28-2** en lugar de **4-24-2** y **4-21-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo.

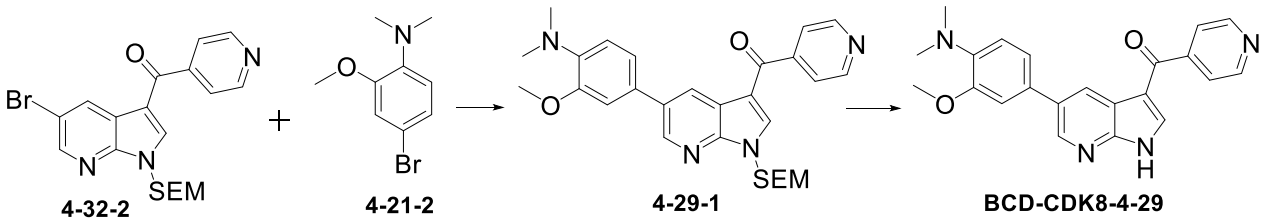
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-25** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-25-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 83. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-5.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-5** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-4-1** (Ejemplo 81), usando **BCD-CDK8-4-25** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-21.**

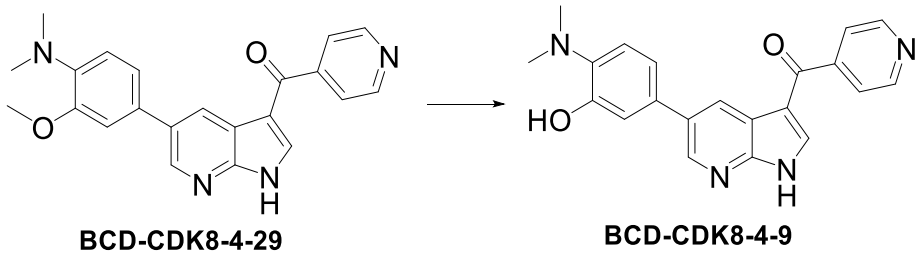
Ejemplo 84. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-29.**



Fase 1. El compuesto **4-29-1** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando **4-32-2** en lugar de **4-24-2** y **4-21-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo.

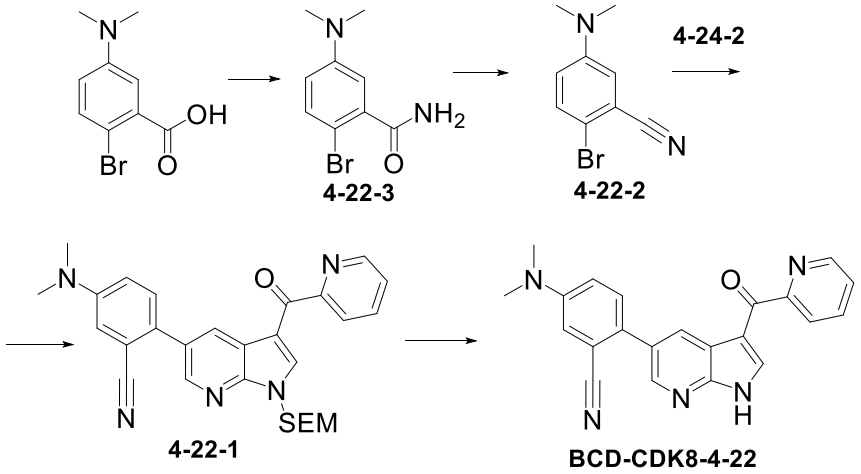
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-29** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-29-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 85. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-9.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-9** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-4-1** (Ejemplo 81), usando **BCD-CDK8-4-29** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-21.**

Ejemplo 86. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-22.**



Fase 1. A la solución ácido 2-bromo-5- (dimetilamino) benzoico (7.48 g, 30.6 mol) (obtenida según la técnica descripta en WO 2008/079277) en 50 ml de DMF, se le agregó NH_4Cl (4.92 g, 91.8 mol), EDC·HCl (7.34 g, 38.3 mol), HOBt (5.18 g, 38.3 mol) y trietilamina (6.4 ml, 45.9 mol). La masa de reacción se agitó durante 12 hs, luego se la diluyó con 150 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con $MgSO_4$. Se extrajo el solvente a presión reducida. El producto de la reacción, obtenido como polvo blanco, se utilizó sin mayor purificación. Rendimiento 6.85 g (92%).

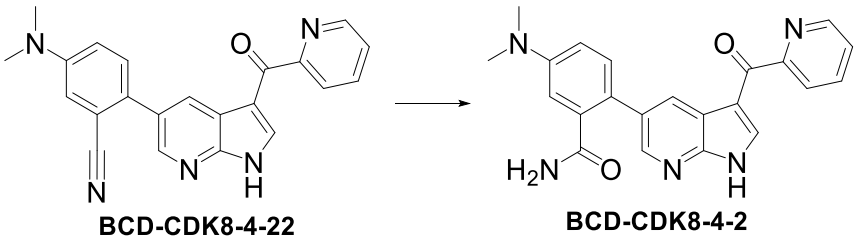
Fase 2. A la suspensión del compuesto **4-22-3** (2.97 g, 12 mol) en 35 ml de cloroformo se le agregó $POCl_3$ (1.71 ml, 18 mol). La masa de reacción se agitó en ebullición. Luego de 2.5 hs se extrajo el solvente a presión reducida, el resto se vertió al agua con hielo, se agregó $NaHCO_3$. El producto de la reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con $MgSO_4$. El producto de la

reacción se obtuvo como polvo blanco mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en un sistema de acetato de etilo-hexano (1:9). Rendimiento 1.732 g (63%).

Fase 3. El compuesto **4-22-1** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando el compuesto **4-22-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo.

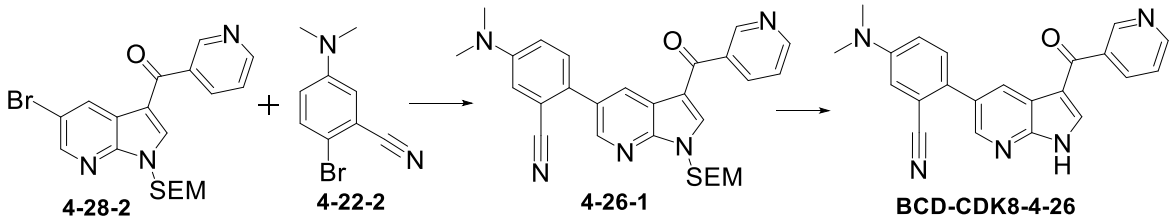
Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-4-22** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-22-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 87. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-2.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-2** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-4** (Ejemplo 75), usando el compuesto **BCD-CDK8-4-22** en lugar de **BCD-CDK8-4-24**.

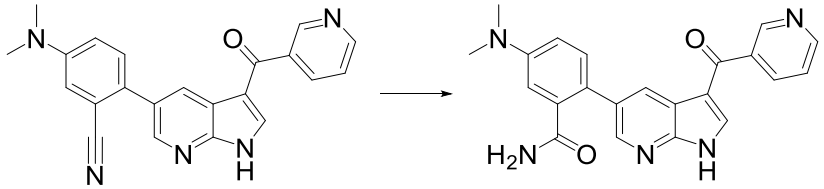
Ejemplo 88. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-26.**



Fase 1. El compuesto **4-26-1** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando El compuesto **4-22-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo y **4-28-2** en lugar del compuesto **4-24-2.**

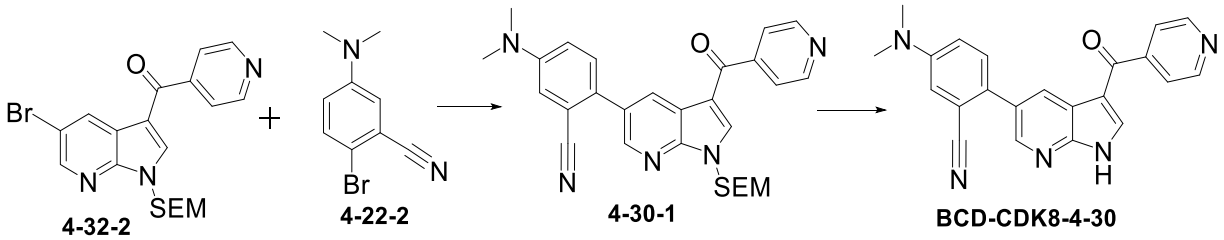
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-26** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-26-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 89. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-6.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-6** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-4-4** (Ejemplo 75), usando el compuesto **BCD-CDK8-4-26** en lugar de **BCD-CDK8-4-24.**

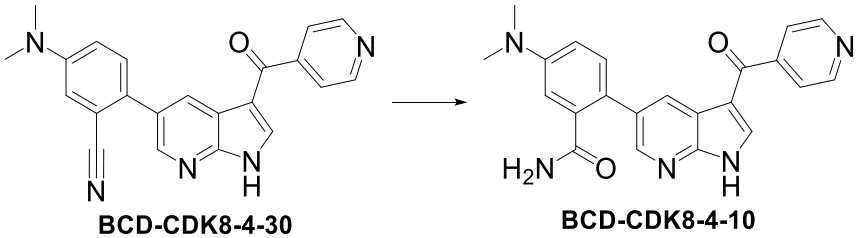
Ejemplo 90. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-30.**



Fase 1. El compuesto **4-30-1** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando el compuesto **4-22-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo y el compuesto**4-32-2** en lugar del compuesto **4-24-2.**

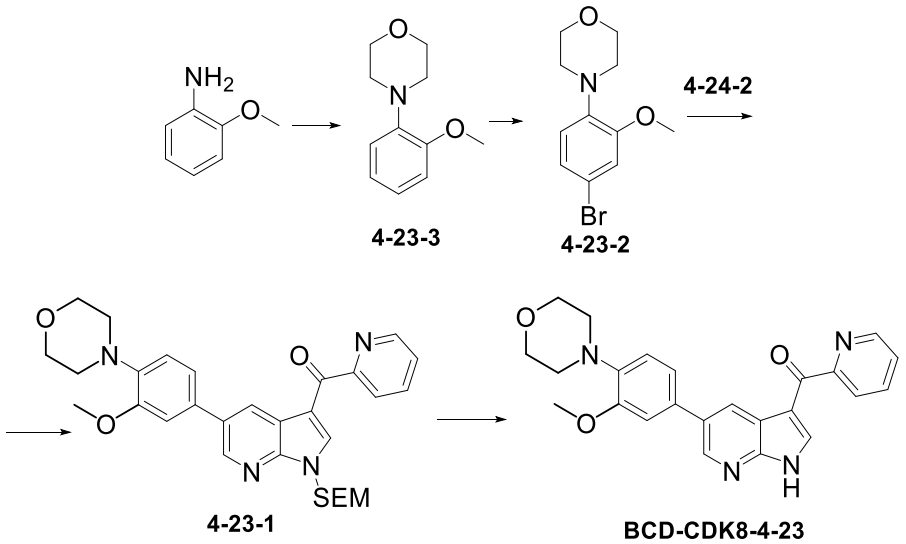
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-30** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-30-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 91. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-10.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-10** se obtuvo de manera análoga al **BCD-CDK8-4-4** (Ejemplo 75), usando el compuesto **BCD-CDK8-4-30** en lugar de **BCD-CDK8-4-24.**

Ejemplo 92. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-23.**



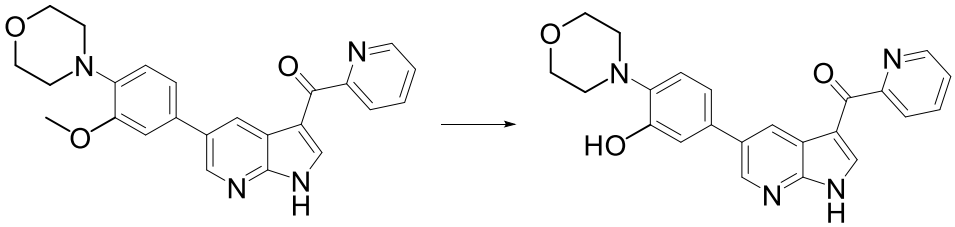
Fase 1. A la solución *o-metoxianilina* (2.50 g, 20 mol) en 20 ml de DMF se agregó éter 2,2'-diclorodietilo (3.00 g, 21 mol), K_2CO_3 (4.30 g, 40 mol) y KI (3.10 g, 20 mol). Se agitó la mezcla a 90°C durante 5 hs. Luego se agregaron 100 ml de agua, El producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4. El producto se separó como gris mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente hexano-acetato de etilo (95:5). Rendimiento 3.35 g (87%).

Fase 2. A la solución del compuesto **4-23-3** (3.35 g, 17 mol) en 40 ml acetonitrilo se le agregó *N*- bromosuccinimida (3.15 g, 18 mol) a una temperatura de −10°C. Pasada 1 h el solvente se eliminó al vacío, el resto se diluyó en diclorometano, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4. El producto se extrajo como polvo gris oscuro mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente hexano-acetato de etilo (95:5). Rendimiento 4.28 g (92%).

Fase 3. El compuesto **4-23-1** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando el compuesto **4-23-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo.

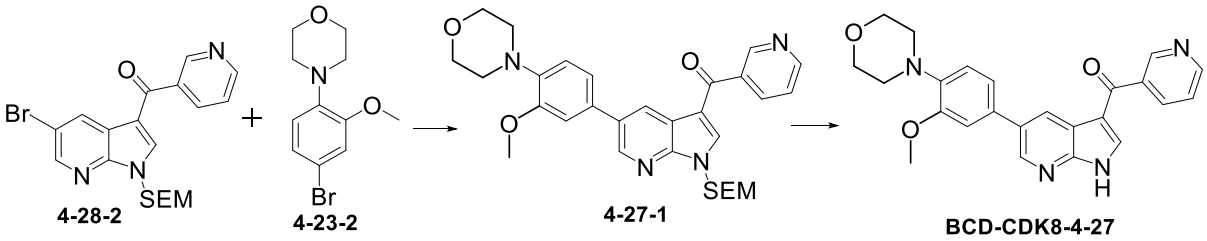
Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-4-23** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-23-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 93. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-3.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-3** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-1** (Ejemplo 81)**,** usando **BCD-CDK8-4-23** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-21.**

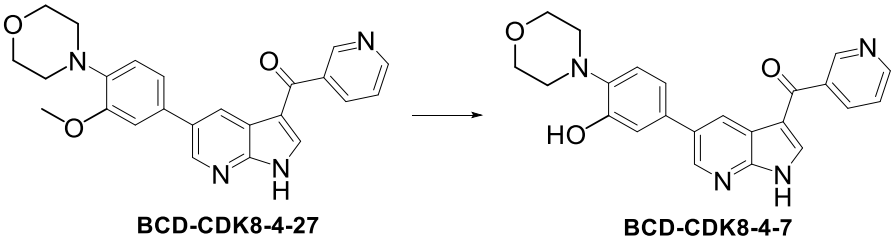
Ejemplo 94. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-27.**



Fase 1. El compuesto **4-27-1** se obtuvo de manera análoga al **4-24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando l compuesto **4-23-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo y **4-28-2** en lugar del compuesto **4-24-2.**

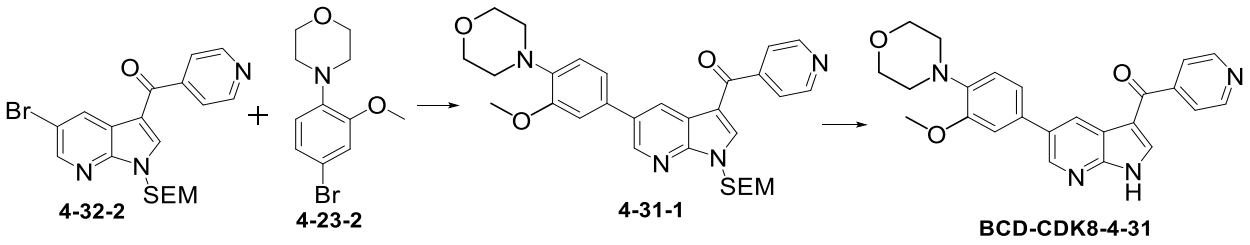
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-27** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-27-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 95. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-7.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-7** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-1** (Ejemplo 81)**,** usando **BCD-CDK8-4-27** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-21.**

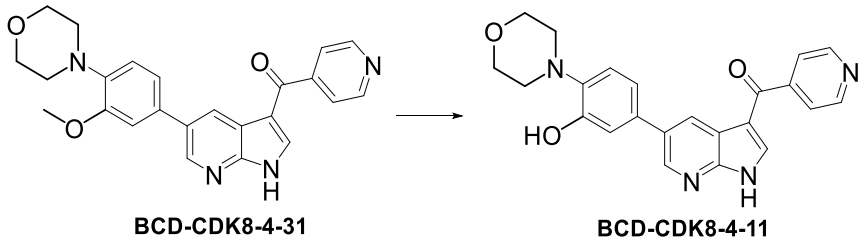
Ejemplo 96. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-31.**



Fase 1. El compuesto **4-31-1** se obtuvo de manera análoga al **4-24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando el compuesto **4-23-2** en lugar de 2-Bromo-5-metoxibenzonitrilo y **4-32-2** en lugar del compuesto **4-24-2.**

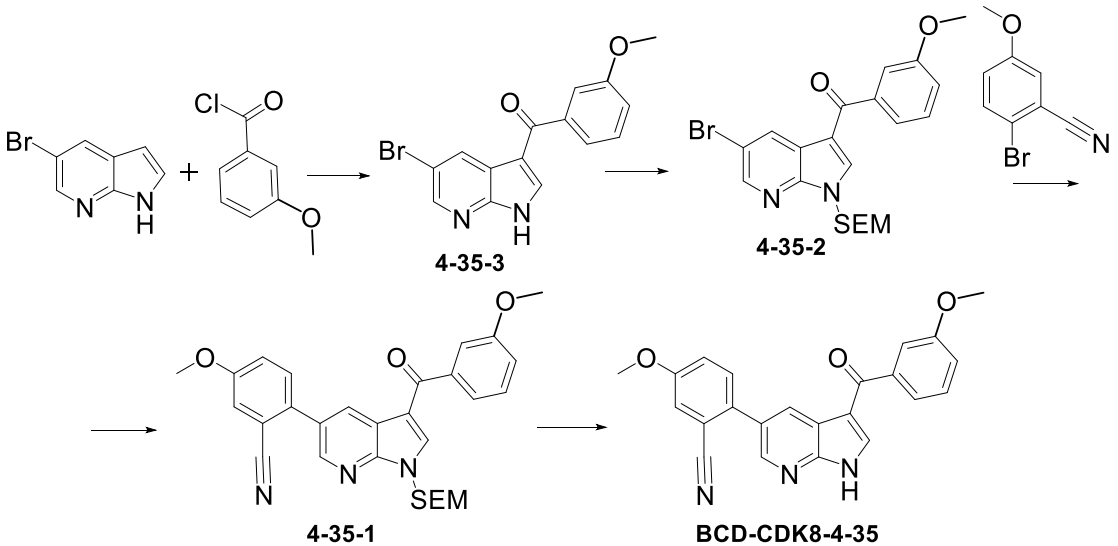
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-31** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-31-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 97. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-11.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-11** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-1** (Ejemplo 81)**,** usando **BCD-CDK8-4-31** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-21.**

Ejemplo 98. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-35.**



Fase 1. A la solución 5-bromo-1 H-pirrolo [2.3] piridina (1.00 g, 5.07 mol) en 30 ml de dicloroetano se le agregó $AlCl_3$ (2.71 g, 20.3 mol), la suspensión

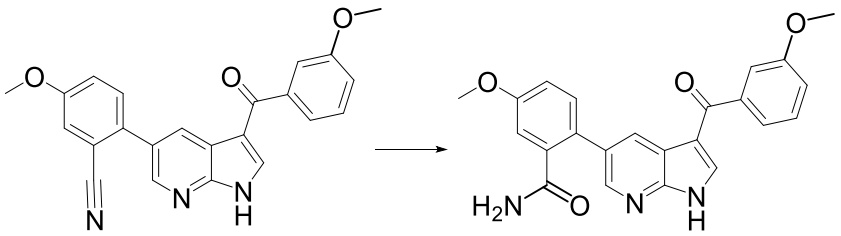
obtenida se agitó durante 15 minutos, luego se le agregó una solución de cloruro de ácido m-metoxibenzoico (862 mg, 5.07 mol) en 10 ml de dicloroetano. La masa de reacción se agitó a temperatura de ebullición del solvente durante 1.5 hs. El solvente se extrajo al vacío. Al resto se le agregó agua con hielo y una solución saturada de $NaHCO_3$. La suspensión se filtró, el sedimento se secó en un gabinete de vacío y se obtuvo el producto de la reacción como un polvo blanco. Rendimiento 928 mg (56%).

Fase 2. El compuesto **4-35-2** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-3** (Ejemplo 74, Fase 1), usando el compuesto **4-35-3** en lugar de 5-bromo-3-yodo-1H-pirrol [2,3] piridina**.**

Fase 3. El compuesto **4-35-1** se obtuvo de manera análoga al 4-**24-1** (Ejemplo 74, Fase 3), usando **4-35-2** en lugar del compuesto **4-24-2.**

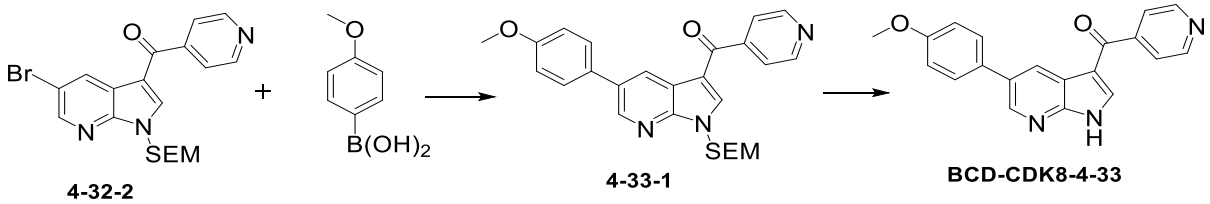
Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-4-35** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-35-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

Ejemplo 99. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-13.**



El compuesto **BCD-CDK8-4-13** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-4** (Ejemplo 75), usando **BCD-CDK8-4-35** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-4-24.**

Ejemplo 100. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-33.**

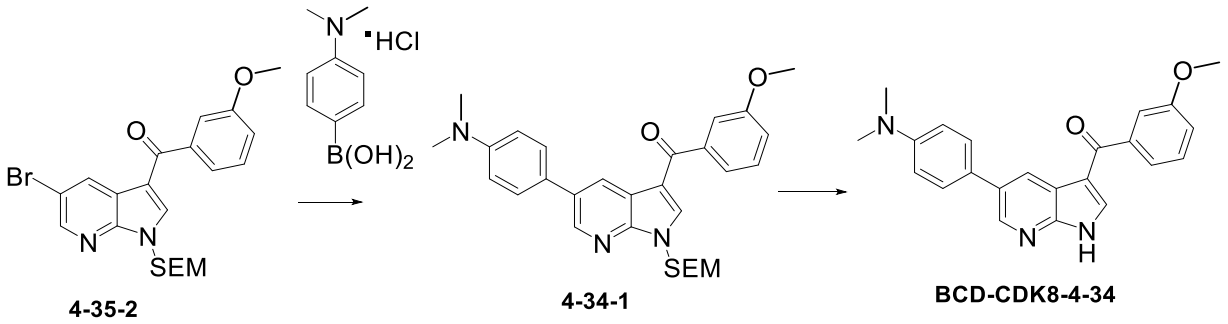


Fase 1. El compuesto **4-33-1** se obtuvo de manera análoga al 5-**2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **4-32-2** en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-

metoxifenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-33** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-33-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

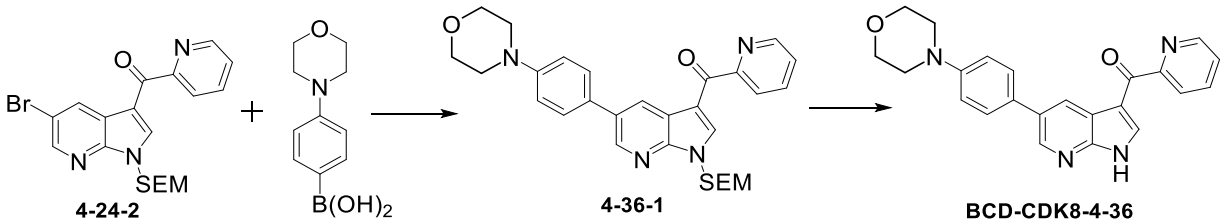
Ejemplo 101. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-34.**



Fase 1. El compuesto **4-34-1** se obtuvo de manera análoga al 5-**2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **4-35-2** en lugar del compuesto **5-2-4**.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-34** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-34-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

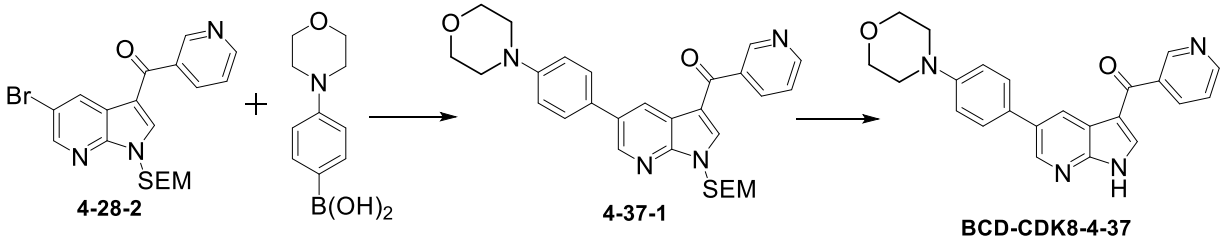
Ejemplo 102. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-36.**



Fase 1. El compuesto **4-36-1** se obtuvo de manera análoga al 5-**2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **4-24-2** en lugar del compuesto **5-2-4** y ácido 4-morfolinofenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-36** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando el compuesto **4-36-1** en lugar de **4-24-1.**

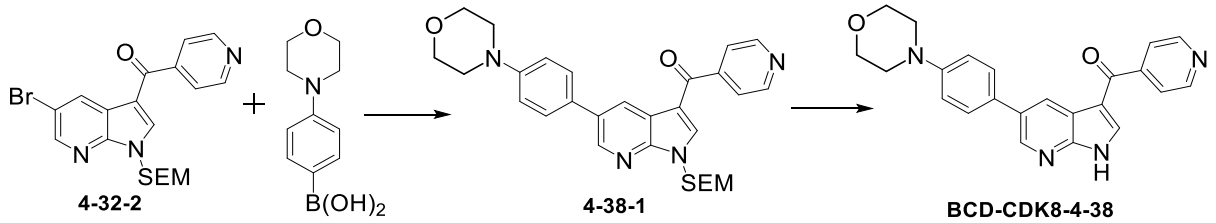
Ejemplo 103. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-37.**



Fase 1. El compuesto **4-37-1** se obtuvo de manera análoga al 5-**2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **4-28-2** en lugar de **5-2-4** y ácido 4-morfolinofenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4- (dimetilamino) fenilborónico.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-37** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando el compuesto **4-37-1** en lugar de **4-24-1.**

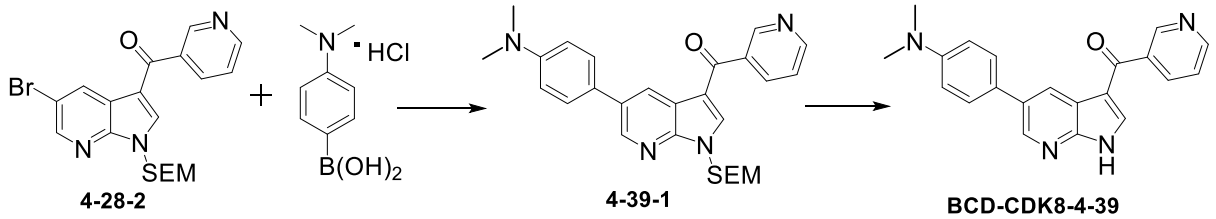
Ejemplo 104. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-38.**



Fase 1. El compuesto **4-38-1** se obtuvo de manera análoga al 5-**2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **4-32-2** en lugar de **5-2-4** y ácido 4-morfolinofenilborónico en lugar de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino) fenilborónico.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-38** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-38-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

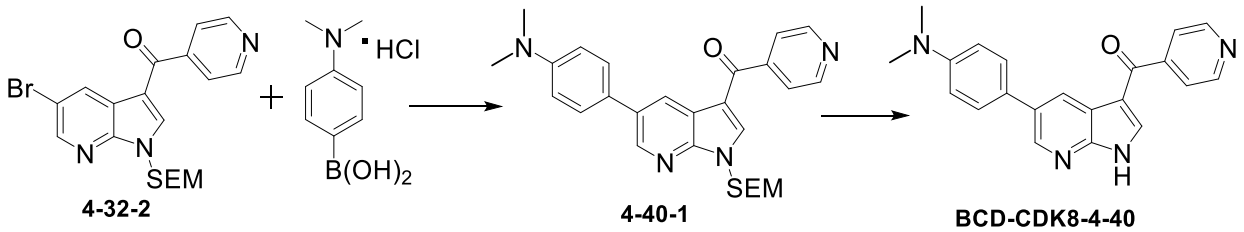
Ejemplo 105. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-39.**



Fase 1. El compuesto **4-39-1** se obtuvo de manera análoga al 5-**2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **4-28-2** en lugar del compuesto **5-2-4**.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-39** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando **4-39-1** en lugar del compuesto **4-24-1.**

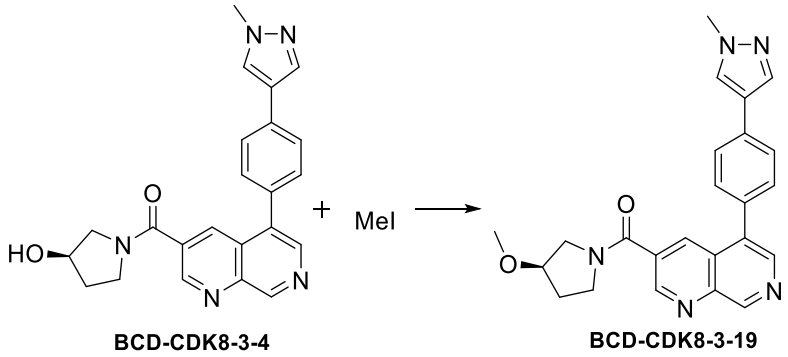
Ejemplo 106. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-4-40.**



Fase 1. El compuesto **4-40-1** se obtuvo de manera análoga al 5-**2-3** (Ejemplo 29, Fase 2), usando **4-32-2** en lugar de **5-2-4**.

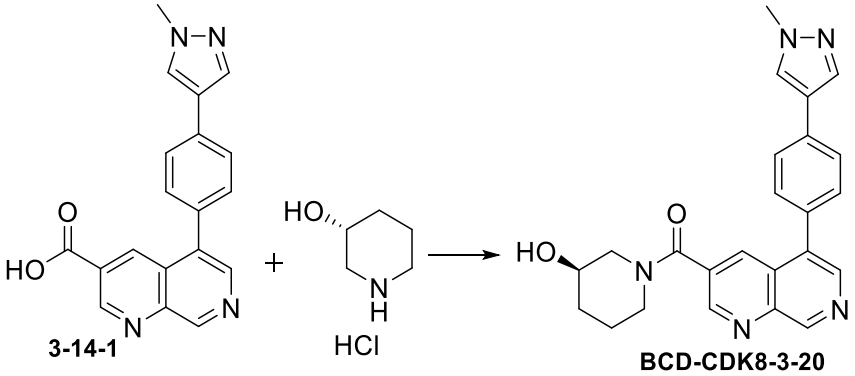
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-4-40** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-4-24** (Ejemplo 74, Fase 4), usando el compuesto **4-40-1** en lugar de **4-24-1.**

Ejemplo 107. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-19.**



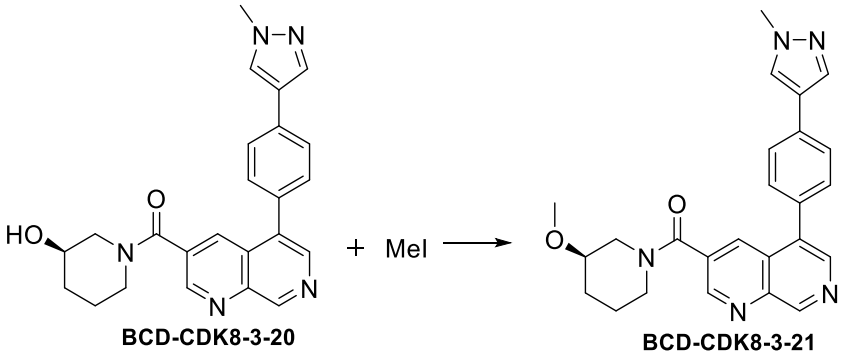
El compuesto **BCD-CDK8-3-4.** (35 mg, 0.088 mol, 1.00 equiv.) se diluyó en 2 ml de THF y se le espolvoreó NaH en porciones (5 mg, 0.114 mol, 1.30 equiv., 60% suspensión en aceite mineral) enfriando en baños de hielo. Se agitó la mezcla durante 15 min mientras se enfriaba, luego otros 30 min a temperatura ambiente. Luego mientras se agitaba y enfriaba en baños de agua se le agregó yoduro de metilo por goteo (9 µl, 0.150 mol, 1.7 equiv.), luego de 5 min la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Pasada 1 hs se vertió 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2×15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol (96:4) y obteniendo un polvo amarillo claro. Rendimiento 18 mg (50%).

Ejemplo 108. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-20.**



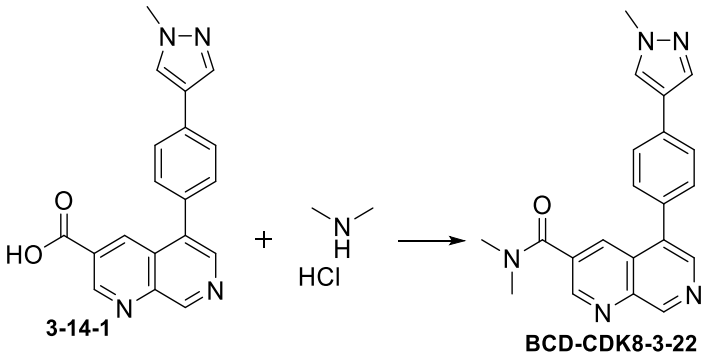
El compuesto **BCD-CDK8-3-20** se obtuvo de manera análoga al 1**-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto 3**-14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y clorhidrato (*S*)-3-hidroxipiperidina en lugar de clorhidrato de azetidina.

Ejemplo 109. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-21.**



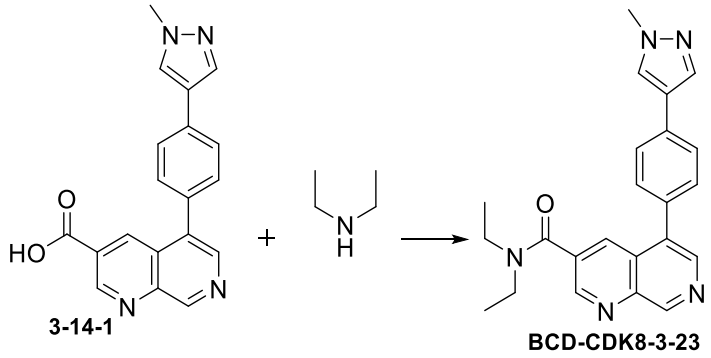
El compuesto **BCD-CDK8-3-21** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-19** (Ejemplo 107), usando el compuesto **BCD-CDK8-3-20** en lugar de **BCD-CDK8-3-4**.

Ejemplo 110. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-22.**



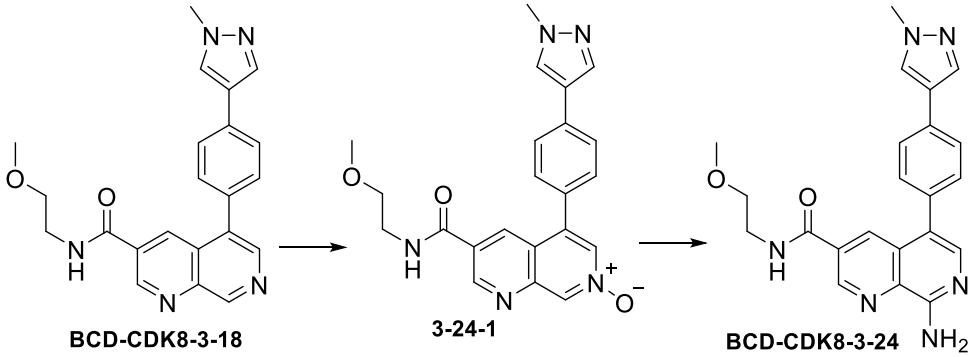
El compuesto **BCD-CDK8-3-22** se obtuvo de manera análoga al 1**-2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto **3-14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y clorhidrato de dimetilamina en lugar de clorhidrato de azetidina.

Ejemplo 111. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-23.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-23** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto **3-14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y dietilamina en lugar de clorhidrato de azetidina.

Ejemplo 112. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-24.**

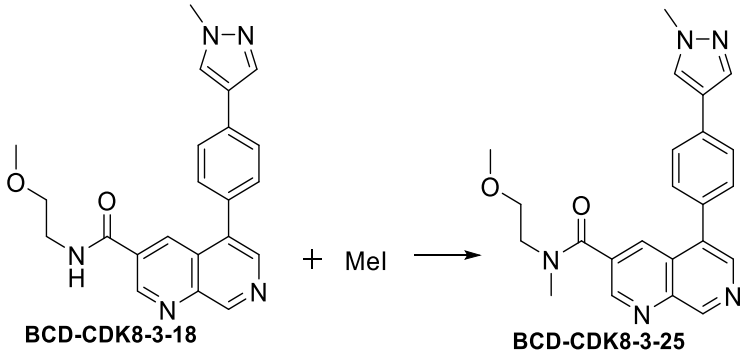


Fase 1. El compuesto **BCD-CDK8-3-18** (110 mg, 0.283 mol, 1.00 equiv.) se disolvió en 5 ml de diclorometano y se le espolvoreó por porciones *ácido m-cloroperbenzoico* (66 mg, 0.326 mol, 1.15 equiv.). Pasada 1 h se le agregaron 15 ml de agua y 5 ml diclorometano, se agregó 1M de solución hidróxido de sodio hasta llegar a un pH 8. Se separó la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo de manera complementaria con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4. El producto de la reacción se extrajo como polvo amarillo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente acetato de etilo-diclorometano-metanol (5:4.7:0.3). Rendimiento 65 mg (57%).

Fase 2. El compuesto **CDK8-3-24-1** (30 mg, 0.074 mol, 1.00 equiv.) se disolvió en 2 ml de piridina y se le agregó cloruro de p-tosilo (17 mg, 0.089 mol, 1.20 equiv.). Se lo dejó durante la agitación por 1 hs a temperatura ambiente. Se destiló el solvente, se le agregaron 3 ml de etanolamina a la mezcla de reacción, se

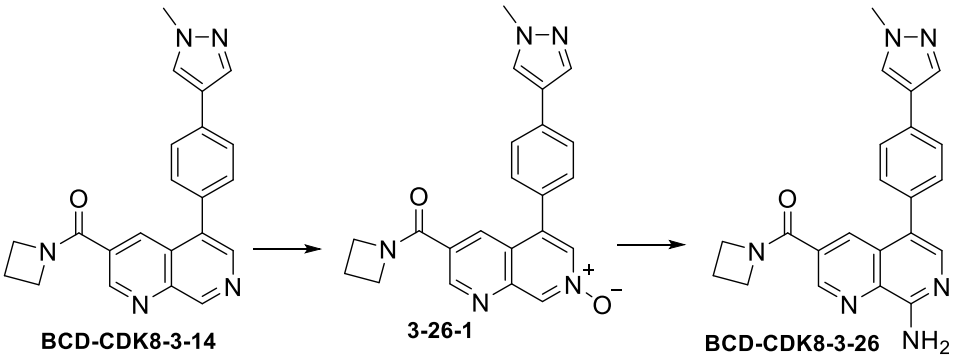
agitó a 35°C (en baño de agua) durante 3 hs, luego de lo cual se le agregaron 50 ml de agua a la mezcla de reacción. Se filtró la suspensión, el sedimento se lavó con agua, se secó con al vacío, se obtuvo el producto como polvo amarillo. Rendimiento 25 mg (83%).

Ejemplo 113. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-25.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-25** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-19** (Ejemplo 107), usando el compuesto **BCD-CDK8-3-18** en lugar de **BCD-CDK8-3-4**, y también DMF en lugar de THF en calidad de solvente.

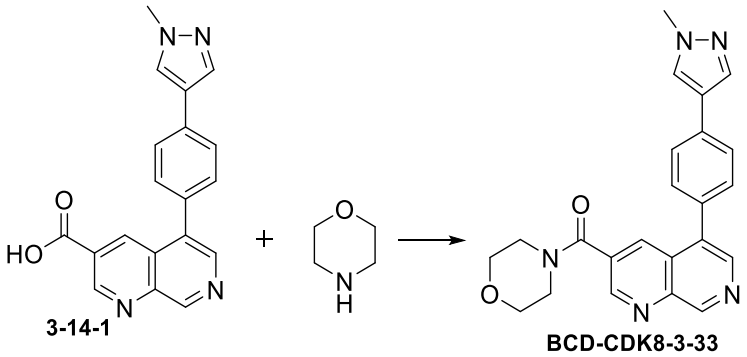
Ejemplo 114. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-26.**



Fase 1. El compuesto **3-26-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando **BCD-CDK8-3-14** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

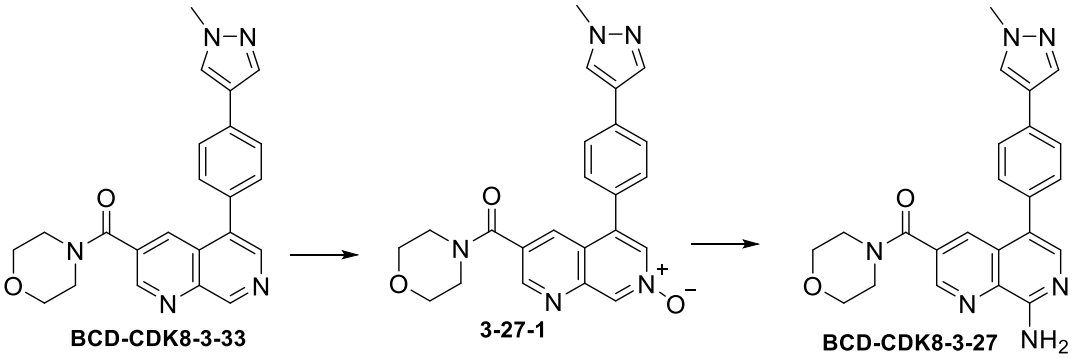
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-3-26** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-24** (Ejemplo 112, Fase 2), usando **3-26-1** en lugar del compuesto **3-24-1**.

Ejemplo 115. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-33.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-33** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto **3-14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y morfolina en lugar de clorhidrato de azetidina.

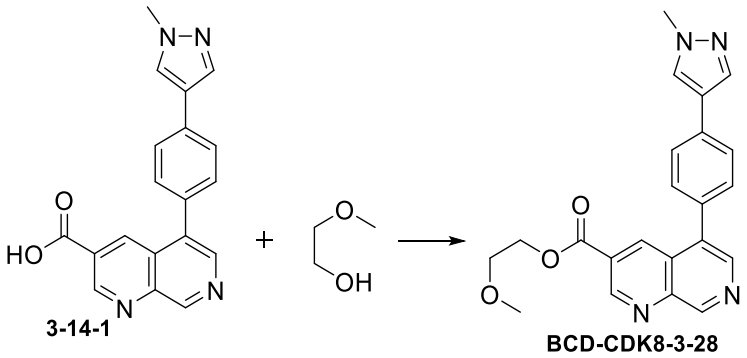
Ejemplo 116. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-27.**



Fase 1. El compuesto **3-27-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando **BCD-CDK8-3-33** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

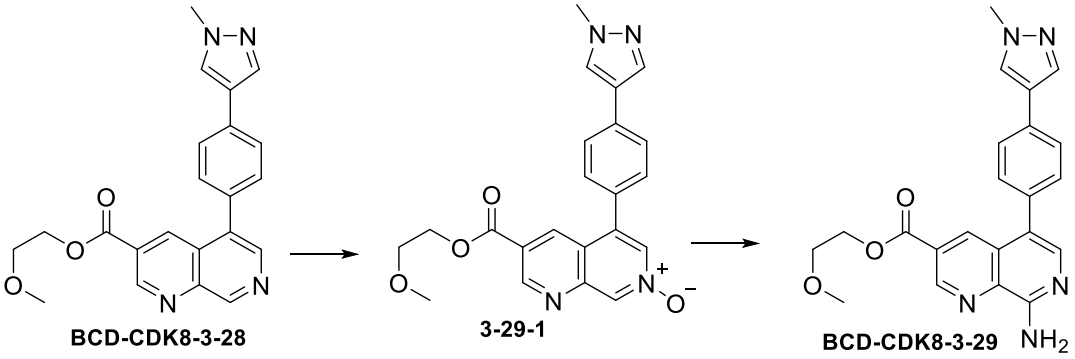
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-3-27** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-24** (Ejemplo 112, Fase 2), usando **3-27-1** en lugar del compuesto **3-24-1**.

Ejemplo 117. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-28.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-28** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto 3-**14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y 2-metoxietanol en lugar de clorhidrato de azetidina.

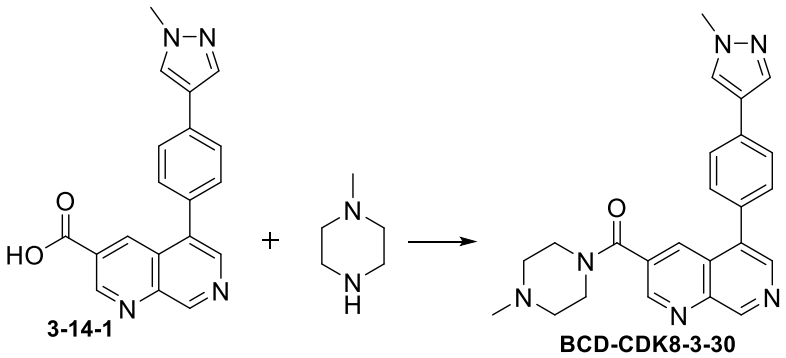
Ejemplo 118. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-29.**



Fase 1. El compuesto **3-29-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando **BCD-CDK8-3-28** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

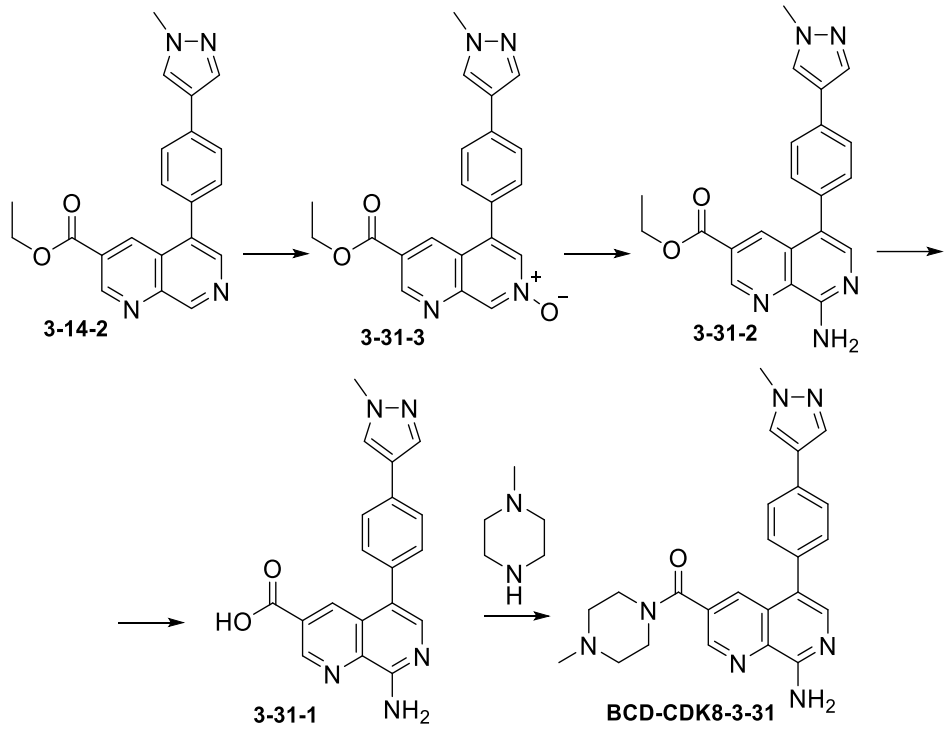
Fase 2. A la solución del compuesto **3-29-1** (132 mg, 0.323 mol) en 5 ml de piridina se le agregó cloruro de p-tosilo (80 mg, 0.42 mol), la masa de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le agregó etanolamina (20 mg 0.323 mol). Pasada la hora de agitación se le agregó complementariamente etanolamina (30 mg, 0.484 mol). Pasada 1.5 hora de agitación la masa de reacción se vertió al agua, El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4. El producto de la reacción se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente diclorometano-metanol 95:5. Rendimiento 48 mg (37%).

Ejemplo 119. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-30.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-30** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto 3-**14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y *N*-metilpiperazina en lugar de clorhidrato de azetidina.

Ejemplo 120. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-31.**



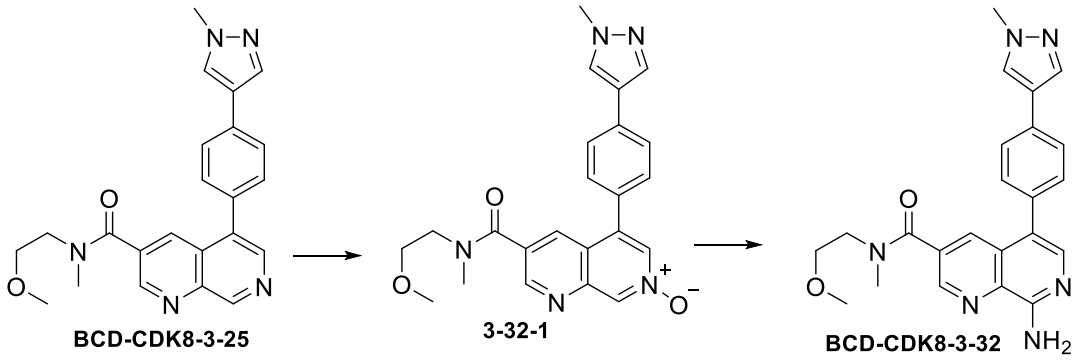
Fase 1. El compuesto **3-31-3** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando 3-**14-2** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

Fase 2. El compuesto **3-31-2** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-29** (Ejemplo 118, Fase 2), usando 3-**31-3** en lugar del compuesto **3-29-1**.

Fase 3. El compuesto **3-31-1** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-1-6a** (Ejemplo 2), usando 3-**31-2** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-1-6e**.

Fase 4. El compuesto **BCD-CDK8-3-31** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-5-2** (Ejemplo 29, Fase 5), usando 3-**31-1** en lugar del compuesto **5-2-1** y *N*-metilpiperazina en lugar de clorhidrato (*R*)-3-hidroxipirrolidina.

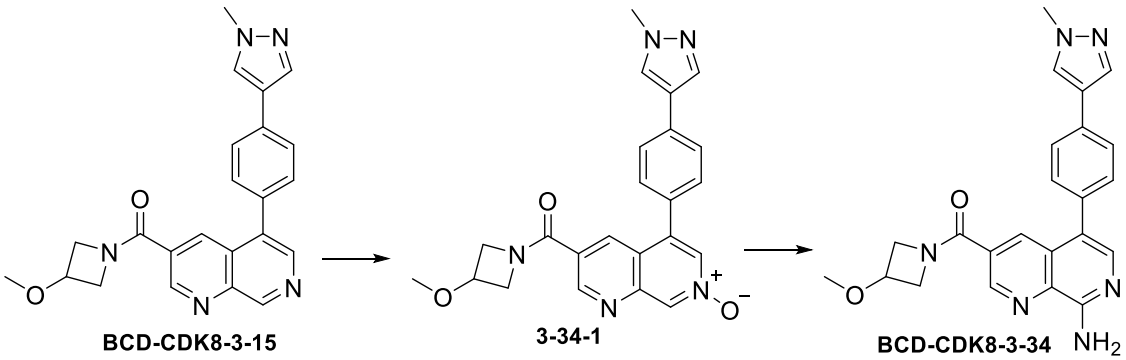
Ejemplo 121. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-32**



Fase 1. El compuesto **3-32-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando **BCD-CDK8-3-25** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-3-32** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-24** (Ejemplo 112, Fase 2), usando 3-**32-1** en lugar del compuesto **3-24-1**.

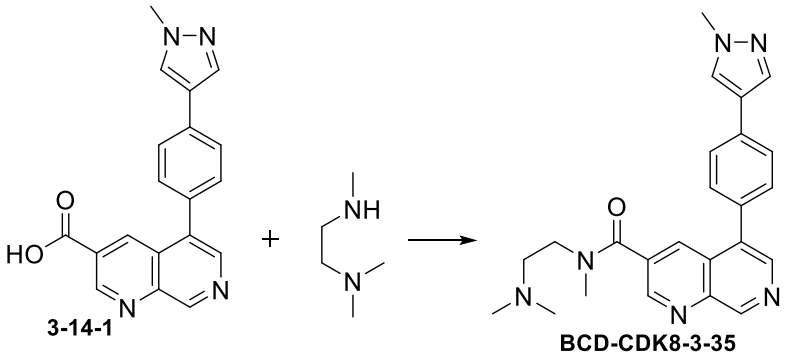
Ejemplo 122. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-34.**



Fase 1. El compuesto **3-34-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando **BCD-CDK8-3-15** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

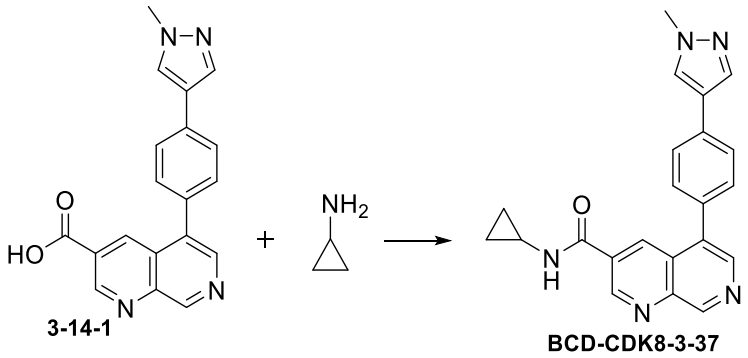
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-3-34** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-24** (Ejemplo 112, Fase 2), usando 3-**34-1** en lugar del compuesto **3-24-1**.

Ejemplo 123. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-35.**



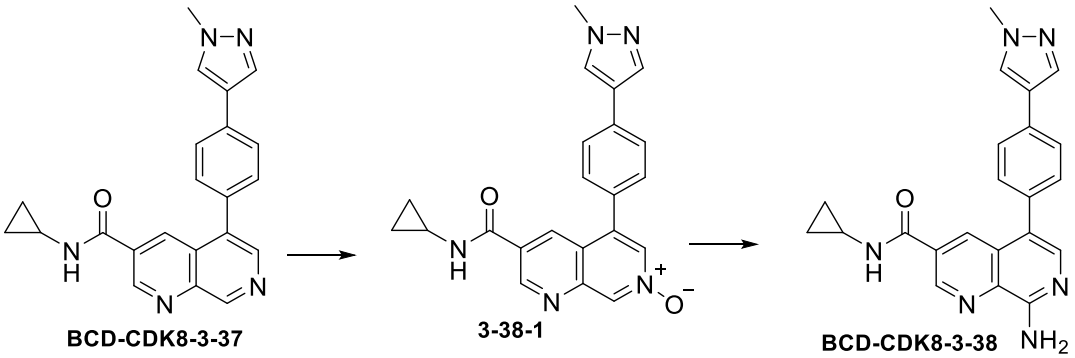
El compuesto **BCD-CDK8-3-35** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto 3-**14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y *N, N, N'-trimetiletilendiamina* en lugar de clorhidrato de azetidina.

Ejemplo 124. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-37.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-37** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto 3-**14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y ciclopropilamina en lugar de clorhidrato de azetidina.

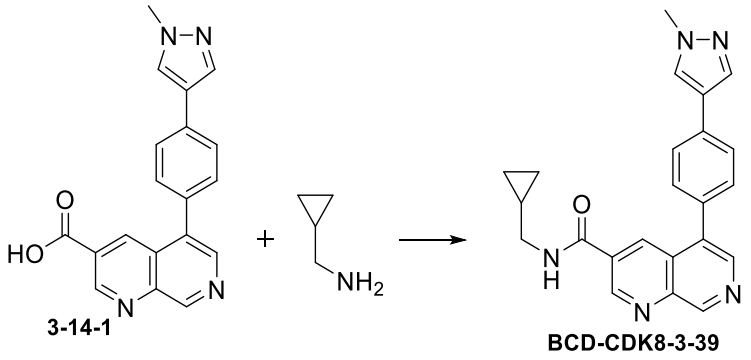
Ejemplo 125. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-38.**



Fase 1. El compuesto **3-38-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando **BCD-CDK8-3-37** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

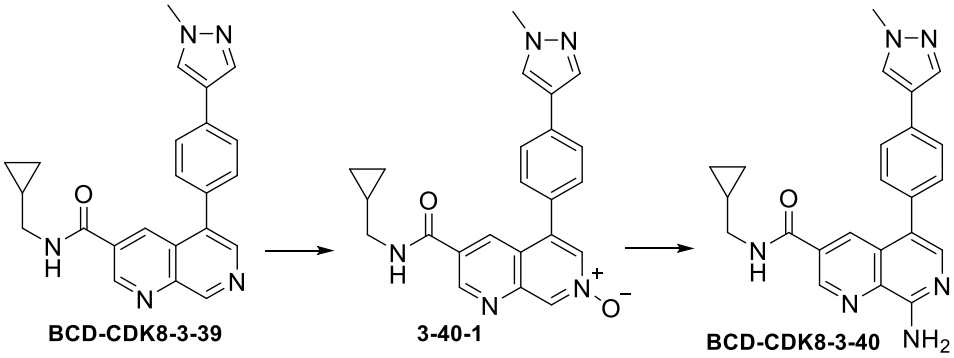
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-3-38** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-24** (Ejemplo 112, Fase 2), usando 3-**38-1** en lugar del compuesto **3-24-1**.

Ejemplo 126. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-39.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-39** se obtuvo de manera análoga al 1-**2-4** (Ejemplo 5, Fase 1), usando el compuesto **3-14-1** en lugar de ácido 4-nitro-3-fluorobenzoico y ciclopropilmetanamina en lugar de clorhidrato de azetidina.

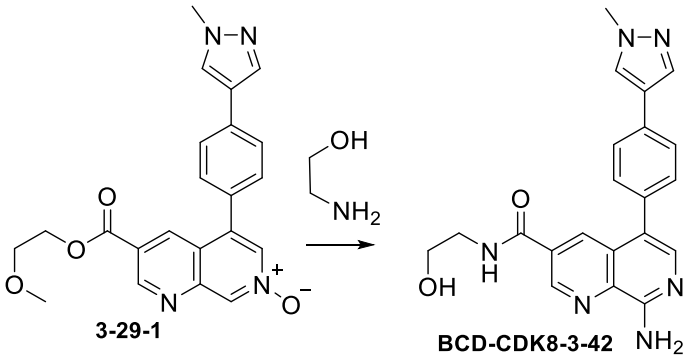
Ejemplo 127. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-40.**



Fase 1. El compuesto **3-40-1** se obtuvo de manera análoga al 3-**24-1** (Ejemplo 112, Fase 1), usando **BCD-CDK8-3-39** en lugar del compuesto **BCD-CDK8-3-18**.

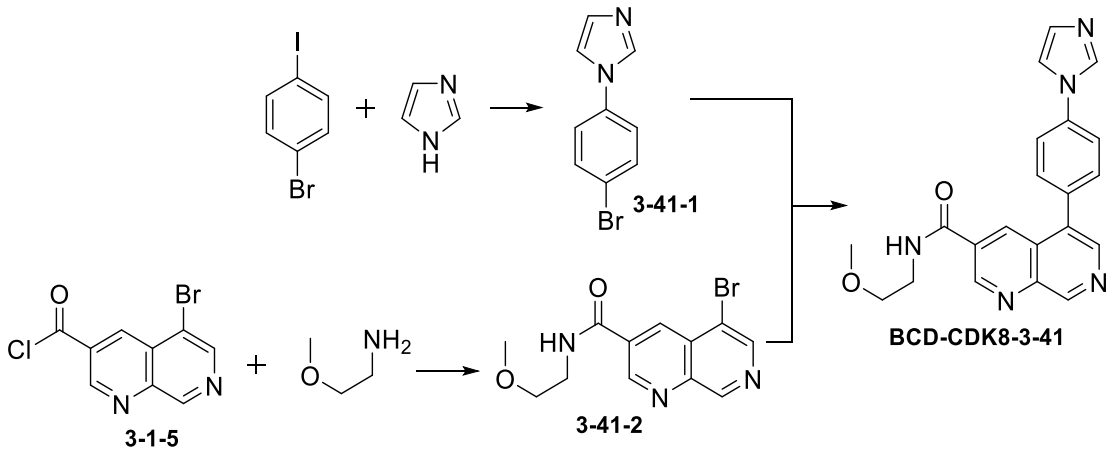
Fase 2. El compuesto **BCD-CDK8-3-40** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-24** (Ejemplo 112, Fase 2), usando **3-40-1** en lugar del compuesto **3-24-1**.

Ejemplo 128. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-42.**



El compuesto **BCD-CDK8-3-42** se obtuvo de manera análoga al B**CD-CDK8-3-24** (Ejemplo 112, Fase 2), usando **3-29-1** en lugar del compuesto **3-24-1**.

Ejemplo 129. Método para la producción del compuesto **BCD-CDK8-3-41.**



Fase 1. Durante 30 min se hizo pasar nitrógeno a través de la suspensión de benzotriazol (84 mg, 0.7 mol, 0.2 equiv.) y yoduro de cobre (I) (135 mg, 0.7 mol, 0.2 equiv.) en 20 ml de DMF. Luego se le introdujo 1-bromo-4-yodobenceno (1.00 g, 3.5 mol, 1 equiv.), imidazol (265 mg, 3.8 mol, 1.1 equiv.) y *t-butóxido de potasio* (595 mg, 5.3 mol, 1.5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 3-x horas en un matraz cerrado a 40°C, luego a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó el sedimento 3 veces con acetato de etilo, el agua madre se lavó con agua y solución de NaCl (2×50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4. El producto se separó como polvo gris mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo el eluyente hexano-acetato de etilo (7:3). Rendimiento 430 mg (55%).

Fase 2. El compuesto **3-41-2** se obtuvo de manera análoga al 3-**1-4** (Ejemplo 58, Fase 2), usando 2-metoxiietilamina en lugar de (S) -3- (t-butildifenilsililoxi) pirrolidina.

Fase 3. El compuesto **BCD-CDK8-3-41** se obtuvo de manera análoga al **5-4-4** (Ejemplo 33, Fase 2), usando **3-41-2** en lugar del compuesto **5-2-4** y **3-41-1** en lugar del compuesto **5-4-5**.

Ejemplo 130. Análisis de los compuestos obtenidos.

La pureza y la estructura de los compuestos obtenidos se confirmaron mediante el método de cromatografía-espectrometría de masas LC/MS LC/ S y espectroscopía de ^{1}H RMN (Tabla 1).

Datos de los equipos y aparatos:

Cromatografía-espectrometría de masas

Denominación	**Fabricante, país**
Cromatógrafo líquido Agilent Triple Quad LC/MS:	Agilent, Estados Unidos
Automuestreador Agilent 1200	
Compartimento termostatizado de columna Agilent 1200	
Degasificador Agilent 1200	
Termostato del automuestreador Agilent 1200	
Detector MS Agilent 6410 QQQ	
Detector UV Agilent 1200	
Hacoc Agilent 1200	

Espectrómetro RMN

Denominación	**Fabricante, país**	**Modelo, características principales**
Espectrómetro RMN	Alemania	AVANCE III, 400 MHz

Tabla. 1. Datos analíticos de los ejemplos de compuestos

Código	**ESI-MS. [M+H]$^{+}$**	**RMN ^{1}H, δ, мд**
BCD-CDK8-1-1	490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95–11.55 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69–6.60 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 2H), 4.02–3.96 (m, 2H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.42 (s, 3H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
BCD-CDK8-1-2	399.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-3	372.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.71–3.25 (m, 4H), 1.60–1.50 (m, 6H).
BCD-CDK8-1-4	429.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H) 6.52–6.50 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 4H), 3.47–3.45 (m, 2H), 3.35–3.32 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-5	344.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28–8.06 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.31–2.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-6E	427.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 3H), 7.31 (t, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 – 3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-6A	413.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.62 (s, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s, 1H).
BCD-CDK8-1-6	412.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20–8.10 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19–4.06 (m, 2H), 4.05–3.94 (m, 2H), 3.79–3.67 (s, 1H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
BCD-CDK8-1-7E	445.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49–6.33 (m, 2H), 4.12–4.05 (m, 2H), 4.01–3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75–3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-7A	431.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48–6.36 (m, 2H), 4.11–4.07 (m, 2H), 3.99–3.96 (m, 2H), 3.76–3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-7	430.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15–8.07 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.45–6.37 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.75–3.64 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-8	447.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.36–8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (dd, J = 12.6, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.10–4.05 (m, 2H), 3.96–3.88 (m, 2H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.61–3.52 (m, 4H), 3.49–3.43 (m, 2H), 3.43–3.38 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-9	406.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 4H), 3.47–3.45 (m, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 2H), 2.98 (s, 6H).
BCD-CDK8-1-10	321.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.34–2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-11	338.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.28–4.20 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.24 (s, 3H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
BCD-CDK8-1-12	393.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.57–7.53 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.49 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.61–3.53 (m, 4H), 3.49–3.43 (m, 2H), 3.34 (t, 2H).
BCD-CDK8-1-13	424.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.94–3.86 (m, 2H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.62–3.54 (m, 4H), 3.51–3.43 (m, 2H), 3.37–3.30 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).
BCD-CDK8-1-14	447.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.47–3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 2H).
BCD-CDK8-1-15E	354.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.06–4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.29–2.18 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-15A	340.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.08–4.03 (m, 4H), 2.32–2.24 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-15	339.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.14–8.02 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 4.12–3.98 (m, 4H), 2.36–2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-16	386.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.83–7.81 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70–3.34 (m, 4H), 1.66–1.41 (m, 6H).
BCD-CDK8-1-17	443.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.54–

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		6.48 (m, 2H), 4.09–4.02 (m, 2H), 3.95–3.88 (m, 5H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.61–3.53 (m, 4H), 3.49–3.44 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-18	358.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87–7.80 (m, 4H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.39–4.27 (m, 2H), 4.12–4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33–2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-19	461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.36 (dd, J = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.09–4.01 (m, 2H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87–3.76 (m, 1H), 3.61–3.50 (m, 4H), 3.49–3.40 (m, 2H), 3.36–3.30 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-20	461.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 2H), 4.05–3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.60–3.53 (m, 4H), 3.49–3.43 (m, 2H), 3.36 – 3.32 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-21A	467.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.92–3.74 (m, 2H), 3.53–3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.18–3.06 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-21	466.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11–8.09 (m, J = 8.6 Hz, 3H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 13.3, 1.6 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.93–3.81 (m, 2H), 3.52–3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.20–3.08 (m, 1H).
BCD-CDK8-3-1	441.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 5.09, 5.02 (2d, J = 3.8 Hz, 1H, rotamero), 4.33,

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		4.25 (2s, 1H, rotamero), 3.23–3.59 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.83–1.99 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-2	386.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 5.01 (dd, J = 28.6, 3.6 Hz, 1H), 4.40–4.18 (m, 1H), 3.68–3.14 (m, 4H), 2.06–1.66 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-3	363.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.17 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01 (dd, J = 32.7, 3.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 36.4 Hz, 1H), 3.67–3,20 (m, 4H), 3.01 (s, 6H), 2,01–1,76 (d, 2H).
BCD-CDK8-3-4	400.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.17 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 25.8, 3.7 Hz, 1H), 4.40–4.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67–3.40 (m, 4H), 2.04–1.73 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-5	405.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.13–4.88 (br d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.68–3.38 (m, 5H), 3.26 (m, 4H), 2.04–1.79 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-6	350.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.19 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05, 4.97 (2d, J = 3.8 Hz, 1H, rotamero), 4.35, 4.25 (2s, 1H, rotamero), 3.87 (s, 3H), 3.65–3.19 (m, 4H), 2.03–1.75 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-8	376.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.39 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-9	455.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz,

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		2H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30–4.21 (m, 2H), 4.20–4.12 (m, 2H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60–3.52 (m, 4H), 3.51–3.44 (m, 2H), 3.36–3.27 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-11	439.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.12-8.20 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (2H en señal H_2O), 1.61 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 1.7 Hz, 2H).
BCD-CDK8-3-12	454.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12–11.51 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 4.21–4.11 (m, 2H), 3.98–3.86 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-13	441.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.22 – 9.14 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29–8.24 (m, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79–7.71 (m, 2H), 4.40–4.32, 4.30–4.23 (2m, 1H, rotamero), 3.63–3.16 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.05–1.77 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-14	370.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.12–4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.33–2.26 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-15	400.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.50–4.48 (m, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 4.20–4.18 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 4H), 3.22 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-16	384.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87–7.72 (m, 2H), 7.69–7.50 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30–3.36 (m, 4H), 2.00–1.73 (m, 4H).
BCD-CDK8-3-17	370.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.35 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 2.5,

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		0.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.18–2.06 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-18	388.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.84–4.25 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-19	414.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84–7.74 (m, 2H), 7.65–7.55 (m, 2H), 4.08–3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66–3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.05–1.89 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-20	414.2	-
BCD-CDK8-3-21	428.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.10–9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34–8.20 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84–7.76 (m, 2H), 7.63–7.54 (m, 2H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55–3.15 (m, 4H), 3.31 (en señal H_2O, 3H), 1.89–1.30 (s, 4H).
BCD-CDK8-3-22	358.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-23	386.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.99–7.97 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48–3.46 (m, 2H), 3.26–3.25 (m, 2H), 1.19–1.14 (m, 3H), 1.10–1.06 (m, 3H).
BCD-CDK8-3-24	403.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.2 – 9.12 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.50 –3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-25	402.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.13–9.01 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35–8.26 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61–3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.01 (m, 4H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, *δ*, мд
BCD-CDK8-3-26	385.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (br s, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35–2.23 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-27	415.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16–8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75–3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-3-28	389.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 9.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.85–8.82 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.51–4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-29	404.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 4.48–4.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69–3.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-30	207.2 $[M+2H]^+$ /2, 413.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29–8.24 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75–3.6 (m, 2H), 3.5–3.3 (m, 2H), 2.45–2.20 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-31	214.6 $[M+2H]^+$ /2, 428.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75–3.55 (m, 2H), 3.51–3.40 (m, 2H), 2.43–2.25 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-32	417.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 80 °C) δ 8.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61–3.39 (m, 4H), 3.18 (br s, 3H), 3.01 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-33	400.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34–8.30 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74–3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-	415.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (d, *J* = 1.9 Hz,

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, *δ*, мд
3-34		1H), 8.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.52–4.42 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 2H), 4.19–4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-35	415.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 80 °C) δ 9.46 (s, 1H), 9.12–9.02 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30–8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47–3.25 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.50–2.35 (m, 2H), 2.05 (br s, 6H).
BCD-CDK8-3-37	370.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.91–2.86 (m, 1H), 0.75–0.72 (m, 2H), 0.61–0.59 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-38	385.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96–7.92 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.89–2.85 (m, 1H), 0.74–0.72 (m, 2H), 0.61–0.59 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-39	384.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.21–3.17 (m, 2H), 1.08–1.01 (m, 1H), 0.47–0.43 (m, 2H), 0.26–0.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-40	399.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.04–1.02 (m, 1H), 0.46–0.43 (m, 2H), 0.25–0.23 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-41	374.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.12–9.03 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03–7.86 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.52–3.42 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-42	389.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 8.90 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.80–4.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56–3.50 (m,

Código	ESI-MS. [M+H]$^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		2H), 3.41–3.35 (m, 2H).
BCD-CDK8-4-1	359.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80– 8.76 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.67 (ddd, J = 6.8, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H). 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-2	193.6 386.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 – 12.59 (m, 1H), 8.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.80 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-3	401.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11–8.04 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.82–3.72 (m, 4H), 3.08–2.96 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-4	187.1 373.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15–8.03 (m, 2H), 7.78–7.62 (m, 2H), 7.47–7.29 (m, 2H), 7.18–7.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-5	180.1 359.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27–8.16 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.18–7.09 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-6	193.6 386.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22–8.17 (m, 2H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-7	201.1 401.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.2

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		Hz, 1H), 8.32 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 7.16–7.08 (m, 1H), 3.87–3.77 (m, 4H), 3.23–3.05 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-8	373.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24–8.18 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-9	180.2 359.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51–11.76 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 2H), 8.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.18–7.09 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-10	386.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-11	201.0 401.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.83–8.77 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.81–3.71 (m, 4H), 3.06–2.99 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-12	373.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76–7.68 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-13	402.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (2s, 6H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
BCD-CDK8-4-21	187.1 373.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12–8.03 (m, 2H), 7.70–7.64 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-22	368.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H), 9.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.82–8.74 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17–7.08 (m, 2H), 3.06 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-23	415.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 9.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69–7.60 (m, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82–3.74 (m, 4H), 3.09–3.01 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-24	355.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.85–8.78 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.71–7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-25	187.1 373.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.04–8.94 (m, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.73–8.65 (m, 2H), 8.27–8.19 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 7.8, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.28–7.17 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-26	368.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = 7.9, 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-27	415.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.2, 2.1 Hz, 2H), 8.29–8.17 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79–3.73 (m,

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		4H), 3.06 – 2.99 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-28	355.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-29	187.1 373.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.81 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 8.74–8.64 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.30–7.18 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-30	368.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-31	415.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.31–7.22 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82–3.74 (s, 4H), 3.11–3.03 (d, J = 9.8 Hz, 4H).
BCD-CDK8-4-32	355.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-33	330.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.83 – 8.78 (m, 2H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-34	372.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 6H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
BCD-CDK8-4-35	384.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), δ 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-36	385.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.83–8.77 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12–8.05 (m, 2H), 7.71–7.62 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85–3.70 (m, 4H), 3.23–3.14 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-37	385.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25–8.19 (m, 2H), 7.67–7.57 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84–3.72 (m, 4H), 3.23–3.14 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-38	385.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 8.84–8.76 (m, 2H), 8.67 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.80–7.70 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85–3.70 (m, 4H), 3.25–3.13 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-39	343.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-40	343.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.83–8.78 (m, 2H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
BCD-CDK8-5-1	438.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (br s, 1H), 8.99 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.26–8.20 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.87–3.73 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.19–3.3.05 (m, 2H), 1.75–1.55 (m, 4H), 1.54–1.22 (m, 2H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
BCD-CDK8-5-1Cl	472.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 3.86–3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H, en señal H_2O), 3.22–3.11 (m, 2H), 1.73–1.58 (m, 4H), 1.56–1.24 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-2i	361.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.11–4.82 (m, 1H), 4.51–4.03 (m, 1H), 3.80–3.36 (m, 2H), 3.25–2.56 (m, 8H), 2.14–1.58 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-2	362.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (dd, J = 4.3, 0.8 Hz, 1H), 8.15–8.07 (m, 2H), 7.90–7.85 (m, 1H), 7.69–7.60 (m, 2H), 7.53–7.44 (m, 1H), 6.91–6.80 (m, 2H), 5.41–4.55 (m, 1H), 4.45–4.36, 4.26–4.16 (2m, rotamero, 1H), 3.81–3.60 (m, 2H), 3.34–3.23 (m, 1H), 3.19–3.09, 2.99–2.90 (2m, rotamero, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.11–1.71(m, 2H).
BCD-CDK8-5-3i	403.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ δ 9.69–8.74 (br s 1H), 9.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06–3.84 (m, 4H), 3.83–3.73 (m, 4H), 3.65–3.30 (m, 4H), 3.14–3.05 (m, 4H).
BCD-CDK8-5-3	404.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.98–3.67 (m, 8H), 3.65-3.34 (m, 2H), 3.27–3.07 (m, 6H).
BCD-CDK8-5-4i	382.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.34–7.97 (m, 5H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.28, 6.67 (2 brs, 1H), 3.65–3.09 (m, 4H), 1.67–1.36 (m, 6H).
BCD-CDK8-5-4	383.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 13.02 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.37–7.87 (m, 5H), 7.86–7.69 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.96–3.63 (m, 2H), 3.23–3.00 (m, 2H), 1.78–1.53 (m, 4H), 1.52–1.21 (m,

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		2H).
BCD-CDK8-5-5	410.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26–8.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.26–4.16 (m, 2H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35–2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-5Cl	444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.29–4.13 (m, 2H), 4.13–3.97 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.37–2.18 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-6	319.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.34–2.25 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-7i	361.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17–6.47 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.21–4.79 (m, 1H), 4.52–4.04 (m, 1H), 3.81–4.45 (m, 2H), 3.17–2.65 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.05–1.61 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-7	362.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (dd, J = 4.3, 0.7 Hz, 1H), 8.15–8.05 (m, 2H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.69–7.60 (m, 2H), 7.51–7.43 (m, 1H), 6.92–6.80 (m, 2H), 5.11, 4.98 (2d, J = 3.1, 3.4 Hz, rotamero,1H), 4.45–4.37, 4.25–4.17 (2m, rotamero, 1H), 3.81–3.60 (m, 2H), 3.34–3.23 (m, 1H), 3.18–3.09, 2.99–2.89 (2m, rotamero, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.08–1.71 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-8i	396.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79–7.69 (m, 4H), 7.41 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48–3.09 (m, 4H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.52–1.36 (m, 2H), 1.31–1.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-8	397.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21–8.13 (m, 2H), 7.98–7.89 (m, 2H), 7.81–7.70 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H),

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		3.90 (s, 3H), 3.86–3.68 (m, 2H), 3.20–3.05 (m, 2H), 1.76–1.57 (m, 4H), 1.53–1.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-1	417.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.85–3.74 (m, 4H), 3.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 4H), 2.78–2.64 (m, 2H), 2.32–2.19 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.73–1.57 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-2	440.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24–8.07 (m, 3H), 7.99–7.90 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77–7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.11–4.87 (m, 1H), 4.40–4.17 (m, 1H), 4.20–3.99 (m, 1H), 3.69–3.42 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.04–1.68 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-3	229.8 $[M+2H]^{2+}$ /2 458.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3,35 (m, 2H, en señal H_2O), 2.96–2.84 (m, 2H), 2.51–2.25 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.52–1.39 (m, 2H), 1.11 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-4	385.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (br s, 1H), 9.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28–7.90 (m, 2H), 8.21–8.09 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 3H), 4.50–4.35 (m, 1H), 4.32–4.18 (m, 2H), 4.16–4.01 (m, 1H), 3.95–3.77 (m, 1H), 3.23 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-5	410.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 9.07 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23–8.11 (m, 3H), 8.06–7.99 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.33–2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-6	440.4	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.86–3.45 (m, 8H), 3.42 (s, 3H).

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
BCD-CDK8-6-7	222.8 444.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 4H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.76–3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.77–2.63 (m, 2H), 2.50–2.30 (m, 8H), 2.30–2,19 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83–1.72 (m, 2H), 1.71–1.56 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-8	431.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.83–3.73 (m, 4H), 3.43–3.32 (m, 2H), 3.28–3.18 (m, 4H), 2.99–2.83 (m, 2H), 2.16–2.02 (m, 2H), 1.54–1.40 (m, 2H), 1.12 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-9	440.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20–8.09 (m, 3H), 7.99–7.88 (m, 2H), 7.61–7.51 (m, 3H), 5.03, 4.97 (2d, J = 3.3 Hz, rotamero, 1H), 4.36–4.28, 4.27–4.20 (2m, rotamero, 1H), 3.66–3.40 (m, 3H), 3.49–3.32, 3.26–3.19 (2m, rotamero, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.04–1.73 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-10	399.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.35–8.31 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63–4.54 (m, 1H), 4.44–4.37 (m, 2H), 4.27–4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06–3.99 (m, 1H), 3.39 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-11	369.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19–8.13 (m, 2H), 8.03–7.97 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61–7.54 (m, 3H), 4.34–4.24 (m, 2H), 4.10–4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34–2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-12	383.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56–3.34 (m, 4H), 1.96–1.78

Código	ESI-MS. $[M+H]^+$	RMN ^{1}H, δ, мд
		(m, 4H).
BCD-CDK8-6-13	369.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69–7.60 (m, 3H), 3.95–3.88 (m, 5H), 2.58–2.52 (m, 2H), 2.08 (qv, 2H).
BCD-CDK8-6-14	387.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.83-8.76 (m, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).

Ejemplo 131. Determinación de la estabilidad química

La estabilidad química de los compuestos descritos en este documento se determinó en fluido intestinal simulado y plasma sanguíneo humano.

Como fluido intestinal simulado se utilizó concentrado de SGF sin fermentos, pH=1,4 (Sigma Ireland, cat#01651). La solución madre del candidato (10 mM en DMF) se diluyó en la solución de trabajo SGF hasta una concentración de 10 μm (solución de ensayo). La solución de ensayo se mantuvo en un termostato de estado sólido durante 2 horas a una temperatura de 37°C. Mediante el método de la cromatografía líquida de alta eficacia y utilizando un cromatógrafo Agilent1200 (Agilent, EE. UU.) se determinó el área de los picos de los compuestos en las muestras de ensayo correspondientes al momento inicial de la prueba (antes del termostato) y el momento final de la prueba (luego de ser mantenido en el termostato de estado sólido por 2 horas a 37°C). El análisis cromatográfico se llevó a cabo en un modo de elución en gradiente a un caudal de 1 ml/min. La cantidad de sustancia en la muestra se determinó en % después de termostatizar.

La comprobación de la estabilidad en plasma sanguíneo humano se llevó a cabo utilizando plasma humano combinado tomado de diez donantes sanos. La solución madre del candidato (10 мM en DMF) se diluyó con plasma humano

combinado hasta una concentración de 10 μm (solución de prueba). La solución de prueba se mantuvo en un termostato de estado sólido durante 4 horas a 37°C. Mediante el método de la cromatografía líquida de alta eficacia y utilizando un cromatógrafo Agilent1200 (Agilent, EE. UU.) se determinó la superficie de los picos de los compuestos en las muestras de ensayo correspondientes al momento inicial de la prueba (antes del termostato) y el momento final de la prueba (luego de ser mantenido en el termostato de estado sólido por 4 horas a 37°C) habiendo anteriormente precipitado las proteínas con acetonitrilo. El análisis cromatográfico se llevó a cabo en un modo de elución en gradiente a un caudal de 1 ml/min. La cantidad de sustancia en la muestra se determinó en% después de termostatizar.

Se valoró la estabilidad de los compuestos. Los compuestos descriptos en el presente documento tienen valores de estabilidad química mayores a 75%, es decir, que son químicamente estables en un entorno ácido de fluido intestinal simulado y en plasma sanguíneo humano (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la comprobación de la estabilidad química de los compuestos.

Número de compuesto	**Estabilidad en SGF, %**	**Estabilidad en el plasma sanguíneo, %**
CDK8-1-3	100	97,7
CDK8-1-4	98,2	100
CDK8-1-5	99,5	98,1
CDK8-1-6	98,9	100
CDK8-1-8	100	97,8
CDK8-1-12	98,1	98
CDK8-1-14	92,5	100
CDK8-1-16	100	100
CDK8-1-17a	99,6	93,2
CDK8-1-18	100	100
CDK8-1-20	99,4	100
CDK8-3-4	100	100

CDK8-3-8	95,4	98
CDK8-3-9	100	100
CDK8-3-14	100	100
CDK8-3-15	99,3	75,1
CDK8-3-16	100	100
CDK8-3-17	100	100
CDK8-3-18	100	100
CDK8-4-3	100	100
CDK8-4-5	99,2	100
CDK8-4-7	99,1	93,8
CDK8-4-9	99,5	100
CDK8-4-11	98,1	88,5
CDK8-4-21	100	100
CDK8-4-23	100	87,4
CDK8-4-25	100	100
CDK8-4-26	100	100
CDK8-4-27	100	100
CDK8-4-28	100	100
CDK8-4-31	99,9	-
CDK8-4-33	100	100
CDK8-4-34	99,5	100
CDK8-4-36	100	100
CDK8-4-37	100	100
CDK8-4-38	100	100
CDK8-4-39	100	100
CDK8-4-40	100	100
CDK8-5-4	99,9	100
CDK8-5-4i	98,8	100
CDK8-5-8	100	98,2
CDK8-6-3	100	-

CDK8-6-4	100	100
CDK8-6-13	99,7	98,9
CDK8-6-14	100	100

Número de compuesto	**Estabilidad en el plasma sanguíneo, %**
CDK8-3-24	89,7
CDK8-3-26	95,8
CDK8-3-27	94,2
CDK8-3-32	100
CDK8-3-37	100
CDK8-3-42	100

Ejemplo 132. Determinación de la estabilidad enzimática en microsomas hepáticos humanos.

La determinación de la estabilidad enzimática de los candidatos permitió evaluar la resistencia de los compuestos de la presente invención a la acción de las enzimas del microsoma hepático.

La velocidad de degradación enzimática del compuesto se determinó manteniendo en un termostato de estado sólido a 37° C una mezcla de reacción que contiene 0,5 mg/ml de microsomas hepáticos humanos (XenoTech, EE. UU., cat# H2620), 10μm del compuesto, 2 мM β-nicotinamida adenina dinucleótida (Carbosynth, UK, cat#NN10871) y 4 мM cloruro de magnesio en 0,1M buffer/tapón de fosfato de sodio pH=7,4. La reacción se detuvo con acetonitrilo a una velocidad de 100 μl de acetonitrilo por 100 μl de la mezcla de reacción. Luego de la detención de la reacción se centrifugaron las muestras 10 minutos a 10000 rpm. El sobrenadante se analizó por cromatografía usando un cromatógrafo Agilent1200 (Agilent, EE. UU.). El análisis cromatográfico se llevó a cabo en un modo de elución en gradiente a un caudal de 1 ml/min. Se trazó el logaritmo del área de pico de la materia en función del tiempo. El coeficiente dependiente de esta línea correspondió a la constante de eliminación k, en función de la cual se calculó la vida media de la preparación $t_{1/2}$ y la velocidad de descomposición de CL_{int}:

$$\text{Constante de eliminación } (k) = (-\text{ Gradiente})$$

$$\text{Vida Media } (t_{1/2})\,(\text{min}) = \frac{0.693}{k}$$

$$V\,(\mu L/mg) = \frac{\text{Volumen de incubación } (\mu L)}{\text{Proteína en la incubación } (mg)}$$

$$\text{Despeje intrinseco } (CL_{int})\,(\mu L/min/mg \text{ proteina}) = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

Sobre la base de los datos obtenidos se llegó a la conclusión de la estabilidad enzimática de los candidatos en microsomas hepáticos humanos. Los compuestos de la presente invención mostraron una estabilidad suficiente a la acción de las enzimas en microsomas hepáticos humanos y tuvieron una velocidad de la degradación enzimática Cl_{int} menor a 47 µl/min/mg. Ver los resultados en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la determinación de la estabilidad enzimática de los compuestos

Número de compuesto	**Estabilidad en microsomas, Clint, µl / min / mg**	**Número de compuesto**	**Estabilidad en microsomas, Clint, µl / min / mg**
CDK8-1-3	24,8	**CDK8-4-9**	21,6
CDK8-1-4	18,8	**CDK8-4-11**	15,0
CDK8-1-6	23,4	**CDK8-4-23**	12,8
CDK8-1-8	23,4	**CDK8-4-25**	22,2
CDK8-1-12	3,0	**CDK8-4-26**	17,6
CDK8-1-14	12,4	**CDK8-4-27**	7,2
CDK8-1-17a	14,4	**CDK8-4-28**	6,8
CDK8-1-18	14,6	**CDK8-4-33**	21,2
CDK8-1-20	12,4	**CDK8-4-34**	24,2
CDK8-3-8	18,0	**CDK8-4-38**	20,0
CDK8-3-9	8,8	**CDK8-4-39**	23,6
CDK8-3-14	13,6	**CDK8-4-40**	35,0
CDK8-3-15	15,2	**CDK8-5-4**	37,0

CDK8-3-16	27,8	**CDK8-5-4i**	19,0
CDK8-3-17	10,7	**CDK8-6-3**	18,6
CDK8-3-18	10,4	**CDK8-6-4**	16,2
CDK8-4-3	22,0	**CDK8-6-13**	22,6
CDK8-4-5	26,6	**CDK8-6-14**	11,8
CDK8-4-7	23,2	-	-

Ejemplo 133. Determinación de la estabilidad enzimática en fracciones s9 del hígado humano.

La determinación de la estabilidad enzimática de los candidatos permitió evaluar la resistencia de los compuestos de la presente invención a la acción de enzimas S9 de fracciones de hígado humano.

La velocidad de degradación enzimática del compuesto se determinó manteniendo en un termostato de estado sólido a 37° C una mezcla de reacción que contiene 0,5 mg/ml de las fracciones S9 agrupadas del hígado humano. (XenoTech, EE. UU., cat#H0610), 10μm del compuesto, 2 мM β-nicotinamida adenina dinucleótida (Carbosynth, UK, cat#NN10871) y cloruro de magnesio 4 mM en tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH = 7,4.

La reacción se detuvo con acetonitrilo a una velocidad de 100 μl de acetonitrilo por 100 μl de la mezcla de reacción. Luego de la detención de la reacción se centrifugaron las muestras 10 minutos a 10000 rpm. El sobrenadante se analizó por cromatografía usando un cromatógrafo Agilent1200 (Agilent, EE. UU.). El análisis cromatográfico se llevó a cabo en un modo de elución en gradiente a un caudal de 1 ml/min. Se trazó el logaritmo del área de pico de la materia en función del tiempo. El coeficiente dependiente de esta línea correspondió a la constante de eliminación k, en función de la cual se calculó la vida media de la preparación $t_{1/2}$ y la velocidad de descomposición de CL_{int}:

$$\text{Constante de eliminación } (k) = (-\text{ Gradiente})$$

$$\text{Vida Media } (t_{1/2})\ (\text{min}) = \frac{0.693}{k}$$

$$V\ (\mu L/mg) = \frac{\text{Volumen de incubación } (\mu L)}{\text{Proteína en la incubación } (mg)}$$

$$\text{Despeje intrinseco } (CL_{int})\ (\mu L/min/mg \text{ proteina}) = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

Sobre la base de los datos obtenidos se llegó a la conclusión de la estabilidad enzimática de los candidatos en S9 fracciones de hígado humanos. Los compuestos de la presente invención mostraron una estabilidad suficiente a la acción de las enzimas S9 fracciones de hígado humanos y tuvieron una velocidad de la degradación enzimática Cl_{int} menor a 13 µl/min/mg. Ver los resultados en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la determinación de la estabilidad enzimática de los compuestos

Número de compuesto	**Estabilidad en S9, Cl_{int}, µl / min / mg**
CDK8-3-19	2,9
CDK8-3-20	6,5
CDK8-3-21	12,9
CDK8-3-22	3.0
CDK8-3-23	9,2
CDK8-3-24	4,6
CDK8-3-25	3,3
CDK8_3_26	3,25
CDK8_3_27	1,55
CDK8_3_32	3,8
CDK8_3_37	10.05
CDK8_3_39	10.3
CDK8_3_40	2.95
CDK8_3_42	0.5

Ejemplo 134. Determinación de la permeabilidad a través de una monocapa de células Caco-2.

La Determinación de la permeabilidad a través de una monocapa de células Caco-2 permite evaluar la capacidad de las sustancias a penetrar las membranas biológicas mediante un transporte tanto activo, como pasivo.

Se cultivaron células epiteliales intestinales de Caco-2 en insertos con filtro (poros de 0,4 μm, BD Falcon con alta densidad) durante 21 días, después de lo cual se verificó la integridad de la monocapa con Lucifer Yellow (Sigma-Aldrich, EE. UU.) Utilizando un protocolo estándar. Al transferir A-> B (transferencia de "lumen intestinal" - "flujo sanguíneo"), la solución de las sustancias de prueba se añadió en tapón pH 6,5 (HBSS, HEPES 10 mM, glucosa 15 mM p-p) a una concentración de 10 μM en la cámara superior; la cámara inferior se llenó luego con un tapón de pH 7,4 (HBSS, HEPES 10 mM, glucosa 15 mM p-p, BSA al 1%). Al transferir B-> A (que transportaba la "corriente sanguínea" - "lumen intestinal"), la cámara superior se llenó con un tapón de pH 6,5 y a la solución de las sustancias de prueba se añadió en un tapón de pH 7,4 a una concentración de 10 μM en la cámara inferior. Como control, se usó propranolol dado que es una sustancia de alta permeabilidad

Después de incubar durante 2 horas a 37ºC en una atmósfera con 5% de CO_2, las cantidades de las sustancias bajo investigación en las cámaras superior e inferior se determinaron mediante HPLC usando un cromatógrafo Agilent1200 (Agilent, EE, UU.) con precipitación anticipada de las proteínas con acetonitrilo. El análisis cromatográfico se llevó a cabo en un modo de elución en gradiente a un caudal de 1 ml/min. Los cromatogramas determinaron las áreas de los picos correspondientes a los compuestos. Sobre la base de los valores del área del pico del compuesto en los estándares de calibración, se determinó la concentración del compuesto en la solución inicial y las muestras de los pocillos de las cámaras superior e inferior.

La permeabilidad a través de una capa de células *Papp* se calculó mediante la fórmula:

$\boldsymbol{P_{app}} = (\boldsymbol{C_{(t)}} * \mathrm{V}) / (\boldsymbol{C_{(0)}} * \mathrm{t} * \mathrm{Area})$, donde

$\boldsymbol{P_{app}}$ - constante efectiva de permeabilidad, m/s

V – volumen de la solución (en la prueba A->B - 0,8 ml, en la prueba B->A - 0,2 ml), ml

Área – área de la superficie de la membrana (0,33см^2), см^2

$\boldsymbol{t}$ – tiempo de espera (7200 seg), seg

$\boldsymbol{C_{(0)}}$ – concentración de la solución inicial, μm

$\boldsymbol{C_{(t)}}$– concentración de la solución después de 2 horas (en la prueba A->B – concentración en la muestra del pocillo de la cámara inferior; en la prueba B->A – concentración en la muestra del pocillo de la cámara superior), μm

El coeficiente de eflujo mostró la capacidad de las células para eliminar la sustancia del torrente sanguíneo. El valor fue calculado mediante la fórmula:

$\boldsymbol{efflux} = \boldsymbol{P_{app}}_{\mathrm{B-A}} / \boldsymbol{P_{app}}_{\mathrm{A-B}}$, donde

$\boldsymbol{P_{app}}_{\mathrm{A-B}}$ – valor de la permeabilidad del análisis directo $\mathrm{A} -> \mathrm{B}$;

$\boldsymbol{P_{app}}_{\mathrm{B-A}}$ – valor de la permeabilidad del análisis inverso $\mathrm{B} -> \mathrm{A}$.

El compuesto de la presente invención mostró una alta tasa de transporte directo "lumen intestinal" - "flujo sanguíneo", con un coeficiente de flujo de salida que no excede 2, lo que indica que el transportador de Pgp no impone restricciones a la biodisponibilidad de la sustancia. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de la determinación de la permeabilidad de los compuestos a través de la monocapa de las células Caco-2.

Número de compuesto	**A – B , Papp cm/seg**	**efflux**
CDK8-1-3	64,1	0,44
CDK8-1-8	19,7	2,9
CDK8-1-14	39,9	0,79
CDK8-3-14	39,8	1,35
CDK8-3-18	46,9	0,9
CDK8-3-24	17,0	1,1

CDK8-3-25	29,3	0,6
CDK8_3_26	53,7	0,3
CDK8_3_27	22,6	0,9
CDK8_3_32	24,9	0,7
CDK8_3_37	18,9	1,0
CDK8_3_39	22,3	0,8
CDK8_3_42	11,8	1,6
CDK8-4-5	87,6	0,12
CDK8-4-7	64,5	0,34
CDK8-4-11	13,9	1,54
CDK8-4-21	106,1	0,09
CDK8-4-23	36,9	0,14
CDK8-4-27	84,6	0,25
CDK8-4-28	68,9	0,03
CDK8-4-31	36,1	0,35
CDK8-4-33	13,4	1,5
CDK8-4-37	8,63	1,08
CDK8-4-38	13,9	0,28
CDK8-6-14	64,1	0,44

Ejemplo 135. Actividad antiproliferativa de líneas celulares CDK8-sensibles *in vitro*.

La actividad antiproliferativa de los inhibidores de CDK8 de la presente invención se midió en una prueba de células en cultivos de células MV4-11 trasplantables (*leucemia mielomonocítica bifenotípica*, ATCC® CRL-9591™), KG-1 (*leucemia mielínica aguda*, ATCC® CCL-246™), HL-60 (*leucemia promielocítica aguda*, ATCC® CCL-240™) mediante el pigmento intravital AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100). Las células se cultivaron en un medio RPMI-1640 (PanEco, #C330p) agregando 10% de FBS (Gibco, #16140-071), se lavaron y se reinocularon en un medio de cultivo con 10% FBS (Gibco, #16140-

071) en placas de cultivo de 96 pocillos (Corning, #3599) en una cantidad de ≈ 10 $\times 10^3$ células en 100 µl de medio por pocillo. Los compuestos bajo investigación se disolvían en DMF y se diluyeron en un medio con 10% FBS (Gibco, #16140-071) hasta una concentración final dentro de los límites de 0 hasta 100 µm. Los compuestos diluidos luego se agregaban a cada pocillo en un volumen de 50 µl (la concentración final de DMF no superaba el 1%) y se incubaba a una temperatura de 37 ºC en una incubadora con 5% CO_2 durante 120 hs. Una vez finalizada la incubación se agregaba al pocillo 15 µl de reagente AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100), se agitaba el contenido de las placas en un agitador orbital (Biosan, Letonia), luego se incubaba nuevamente de 3 a 5 hs a una temperatura de 37° C en una incubadora con 5% CO_2. Se detectaba la cantidad de células vivas en un espectrofotómetro de microplacas (Tecan Infinite M200Pro, Suiza), midiendo la señal fluorescente a una longitud de onda de excitación (λEx) de 540 nm y una longitud de onda de emisión (λEm) de 590 nm.

El valor IC_{50} se determinó mediante el programa Magellan 7.2 (Tecan, Suiza), aproximando los puntos experimentales en el modelo de cuatro parámetros con la optimización según Levenberg-Markart (Tabla 7).

El valor CC_{50} se determinó en la prueba a la citotoxicidad. Las investigaciones se llevaron a cabo en las células HepG2 (*carcinoma hepatocelular*, ATCC® HB-8065™). Las células se inocularon en placas de 96 pocillos (Corning, #3599) en una concentración de ≈ 20 × 10^3 células en 100 µl de medio por pocillo y se incubaron durante 72 hs con los compuestos inoculados en un rango de concentración entre 200 y 0.78 µm. La vitalidad de las células de evaluó según el método descripto arriba. Los resultados se pueden ver en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de la actividad específica de los compuestos en la prueba celular antiproliferativa en la línea celular (MV-4-11) y los resultados de la toxicidad general en la línea celular HepG2. Los datos se presentan en forma de valores promedio de actividad obtenidos en varios conjuntos.

Número de compuesto	**MV-4-11**	**Hep-G2**	**Número de compuesto**	**MV-4-11**	**Hep-G2**
	IC_{50}, µM	**CC_{50},**		**IC_{50}, µM**	**CC_{50}, µM**

Número de	MV-4-11	Hep-G2	Número de	MV-4-11	Hep-G2
		µM			
CDK8-1-3	2,08	59,1	**CDK8-4-9**	2,10	>200
CDK8-1-4	0,70	>100	**CDK8-4-11**	1,33	>200
CDK8-1-5	1,24	81,1	**CDK8-4-21**	0,74	4,7
CDK8-1-6	1,64	>100	**CDK8-4-23**	0,10	>100
CDK8-1-7E	>2,5	>100	**CDK8-4-25**	0,05	4,7
CDK8-1-8	3,92	>200	**CDK8-4-26**	1,28	>100
CDK8-1-12	3,38	>100	**CDK8-4-27**	0,05	>100
CDK8-1-14	0,24	>100	**CDK8-4-28**	>1	>200
CDK8-1-16	>2,5	>50	**CDK8-4-31**	0,61	>100
CDK8-1-17a	12,44	>100	**CDK8-4-33**	19,68	>100
CDK8-1-18	4,80	>100	**CDK8-4-34**	0,14	2,6
CDK8-1-20	>1	>200	**CDK8-4-36**	0,46	17,0
CDK8-3-4	7,51	76,4	**CDK8-4-37**	0,13	117,5
CDK8-3-8	7,52	>200	**CDK8-4-38**	0,39	>100
CDK8-3-9	10,04	>20	**CDK8-4-39**	0,19	>100
CDK8-3-14	0,20	>100	**CDK8-4-40**	5,56	>100
CDK8-3-15	2,45	>100	**CDK8-5-4**	9,56	66,1
CDK8-3-16	2,87	>100	**CDK8-5-4i**	4,32	>100
CDK8-3-17	8,85	>20	**CDK8-5-8**	3,73	>50
CDK8-3-18	0,19	>200	**CDK8-6-3**	3,18	>60
CDK8-4-3	1,49	>200	**CDK8-6-4**	7,79	66,6
CDK8-4-5	0,62	7,7	**CDK8-6-13**	19,74	>200
CDK8-4-7	0,39	>200	**CDK8-6-14**	11,72	>50
CDK8-3-19	0,912	>100	**CDK8_3_28**	0,871	48,4
CDK8-3-20	5,044	>100	**CDK8-3-30**	0,412	100,0
CDK8-3-21	0,764	>100	**CDK8-3-32**	0,010	20,7
CDK8-3-22	0,432	>100	**CDK8-3-33**	2,059	100,0
CDK8-3-23	0,413	>100	**CDK8-3-35**	1,844	77,4

Número de	MV-4-11	Hep-G2	Número de	MV-4-11	Hep-G2
CDK8-3-24	0,099	>200	**CDK8-3-37**	0,022	98,2
CDK8-3-25	0,134	>100	**CDK8-3-39**	0,055	50,2
CDK8-3-26	0,011	4,9	**CDK8-3-40**	0,009	200,0
CDK8-3-27	0,066	19,4	**CDK8-3-41**	0,572	200,0
-	-	-	**CDK8-3-42**	0,028	15,9

Tabla 7. Resultados de la actividad específica de compuestos en la prueba antiproliferativa celular en el panel de líneas celulares (KG-1, HL-60). Los datos se presentan en forma de valores promedio de actividad obtenidos en varios conjuntos.

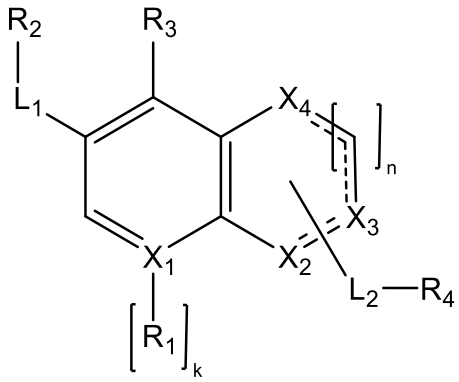
Número de compuesto	KG-1	HL-60	Número de compuesto	KG-1	HL-60
	IC_{50}, µM	**IC_{50}, µM**		**IC_{50}, µM**	**IC_{50}, µM**
CDK8-1-3	27,60	81,44	**CDK8-4-27**	5,21	>100
CDK8-1-5	4,71	>60	**CDK8-4-31**	21,66	-
CDK8-1-6	>10	8,18	**CDK8-4-34**	0,20	0,081
CDK8-1-14	23,25	33,94	**CDK8-4-36**	1,59	-
CDK8-1-16	-	60,68	**CDK8-4-37**	5,00	-
CDK8-1-18	2,13	>100	**CDK8-4-38**	60,00	-
CDK8-3-14	0,05	69,76	**CDK8-4-39**	27,72	-
CDK8-3-15	1,13	>60	**CDK8-4-40**	25,00	-
CDK8-3-16	0,94	>60	**CDK8-5-8**	17,52	24,79
CDK8-3-17	3,93	46,48	**CDK8-6-13**	12,32	>60
CDK8-3-18	0,08	34,98	**CDK8-6-14**	9,60	66,45

Número de compuesto	KG-1
	IC_{50}, µM
CDK8-3-26	0,003
CDK8-3-31	0,002
CDK8-3-32	<0,01

CDK8-3-34	0,005
CDK8-3-37	0,004
CDK8-3-38	<0,01
CDK8-3-39	0,005
CDK8-3-42	0,009

Fórmula de la invención

1. Compuestos de la fórmula **I**:



I,

o de su sal farmacéuticamente aceptada, o su estereoisómero,

donde X_1 representa N, C, CH;

X_2, X_3, X_4 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, NH, N, CR_{13}, CHR_{13};

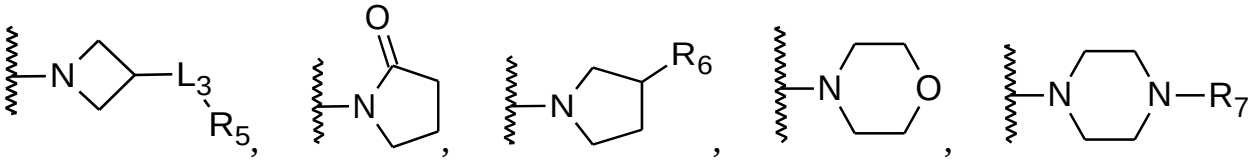
L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(R_{6b})_2-$, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, $-C(=NR_{19})-$;

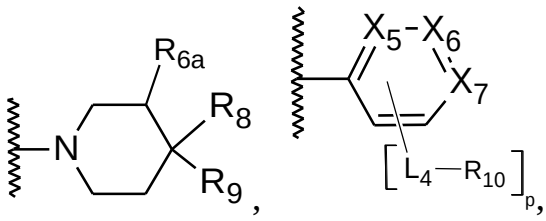
n, k cada uno es seleccionado independientemente entre 0, 1;

m representa 0, 1, 2;

R_1, R_3, R_{13} cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6, NH_2;

R_2, R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de:





, -$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH_2-, -NH-, -C(O)-NR_{7a}-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y/u O, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Hal, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6;

R_7, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno es independientemente seleccionado del grupo constituido por H, Hal, alquilo C_1-C_6, hidroxi, ciano, alquiloxi C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido por uno o varios alquilos C_1-C_6; heteroarilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios alquilos C_1-C_6; alquilo -$S(O)_2$-C_1-C_6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido por hidroxi, cicloalquilo C_3-C_6, -$NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; cicloalquilo C_3-C_6;

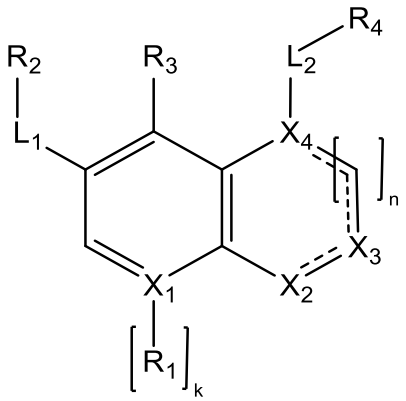
R_{14} cada uno independientemente representa Hal, -C(O)$NR_{17}R_{18}$, alcoxi C_1-C_6;R_{15}, R_{15}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{23a}, R_{24a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C_6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, alquilo C_1-C_6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por Hal, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6;

------ cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

2. Compuesto según el punto 1, que representa el compuesto de la fórmula **I.1**:



I.1,

donde X_4 representa $C(H)_m$, N;

m representa 0, 1;

X_1 representa N, C, CH;

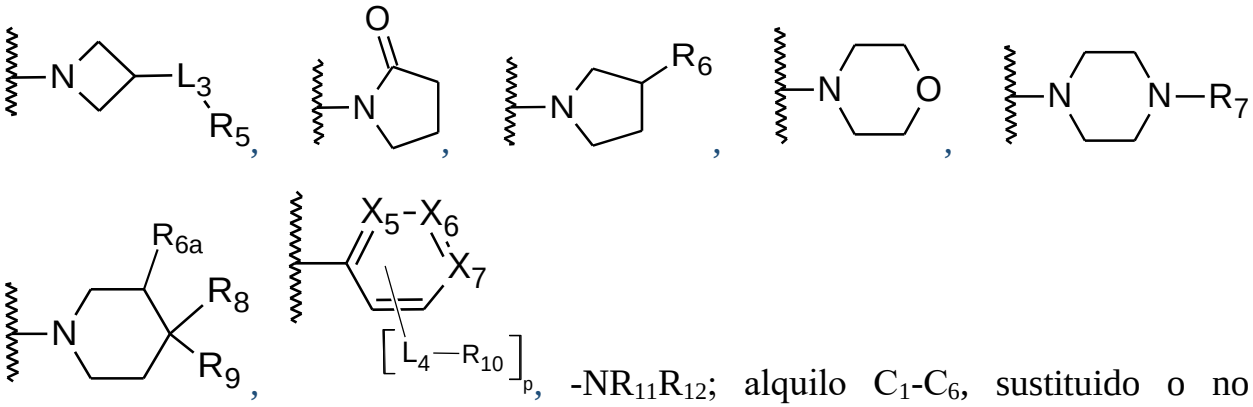
X_2, X_3 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, NH, N, CR_{13}, CHR_{13};

L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, -$C(R_{6b})_2$-, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, -C(=NR_{19})-;

n, k cada uno es independientemente seleccionado entre 0, 1;

R_1, R_3, R_{13} cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, alquilo C_1-C_6, NH_2;

R_2, R_4 cada uno es independientemente seleccionado del grupo que consiste de:



, -$NR_{11}R_{12}$; alquilo C_1-C_6, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH_2-, -NH-, -C(O)-NR_{7a}-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; alquilo C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6; alquiloxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, Alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N y/o O, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de Hal, alquilo C_1-C_6, Alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6, R_{6a}, R_{6b} cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, alquilo C_1-C_6, Alquiloxi C1-C6;

R_7, R_{7a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, Hal, Alquilo C1-C6, hidroxi, ciano, Alquiloxi C1-C6, Alquiloxi C1-C6 Alquilo C1-C6,

-$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios Alquilos C1-C6; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios Alquilos C1-C6; Alquilo-$S(O)_2$-C1-C6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H; Alquilo C1-C6, hidroxi sustituido o no sustituido, C_3-C_6 cicloalquilo, -$NR_{23a}R_{24a}$; alcoxi C_1-C_6, Alquilo C1-C6; C_3-C_6 cicloalquilo;

R_{14} cada uno independientemente representa Hal, -$C(O)NR_{17}R_{18}$, alcoxi C_1-C_6;

R_{15}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{23a}, R_{24a} cada uno independientemente representa H, alquilo C1-C6;

R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto de Hal, alquilo C1-C6, alcoxi C_1-C_6;

------ cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

3. Compuesto según los puntos 1-2, donde L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, -C(=NH)-.

4. Compuesto según los puntos 1-2, donde R_5 representa H; Hal; ciano; Alquilo C1-C6; alquiloxi C1-C6; alquiloxi C1-C6 alquilo C1-C6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, que representa fenilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, Alquilo C1-C6, alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N y/o O, que representan 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, Alquilo C1-C6, alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$;

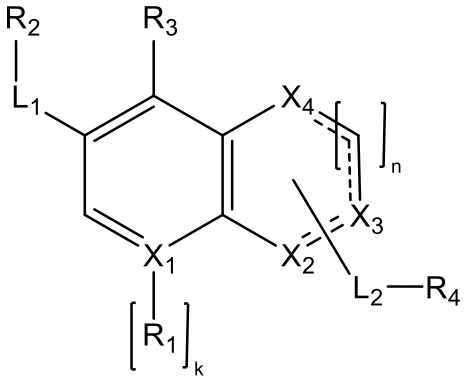
R_{15}, R_{16} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6.

5. Compuesto según los puntos 1-2, donde R_{10} cada uno es independientemente seleccionado del grupo compuesto por H, Hal, alquilo C1-C6,

hidroxi, ciano, alquiloxi C1-C6, alquiloxi C1-C6 Alquilo C1-C6, $-NR_{23}R_{24}$; N, O y/o S, que representa 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de, 1-piperazinilo sustituido o no sustituido con uno o varios Alquilos C1-C6; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, que representa tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, sustituido o no sustituido con uno o varios Alquilos C1-C6; $-S(O)_2$-Alquilo C1-C6;

R_{23}, R_{24} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6.

6. Compuesto según el punto 1 que representa el compuesto de la fórmula **Ia**:



Ia,

o de su sal farmacéuticamente aceptada, o su estereoisómero,

donde X_1 representa N, C, CH;

X_2, X_3, X_4 cada uno independientemente representa $C(H)_m$, NH, N, CR_{13};

L_1, L_2 cada uno independientemente representa el enlace químico, $-C(R_6)_2$-,

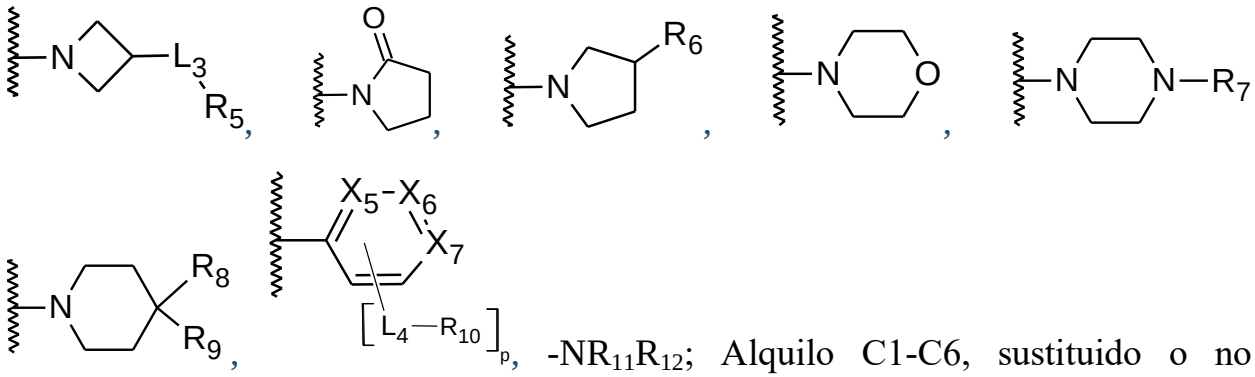
-O-, -C(O)-, -NH-, $-C(=NR_{19})$-;

n, k cada uno es independientemente seleccionado de 0, 1;

m representa0, 1, 2;

R_1, R_3, R_{13} cada uno independientemente representa H, Hal, ciano, Alquilo C1-C6;

R_2, R_4 cada uno es independientemente seleccionado del grupo compuesto por:



-$NR_{11}R_{12}$; Alquilo C1-C6, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes R_{14};

X_5, X_6, X_7 cada uno independientemente representa C, CH, N;

L_3, L_4 cada uno independientemente representa el enlace químico, -C(O)-, -O-, -CH_2-, -NH-, -C(O)-NR_7-, -C(=NH)-;

p = 0, 1, 2, 3, 4;

R_5 representa H; Hal; ciano; Alquilo C1-C6; Alquiloxi C1-C6; Alquiloxi C1-C6 Alquilo C1-C6; $NR_{15}R_{16}$; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, Alquilo C1-C6, Alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos seleccionados de N y/o O, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, Alquilo C1-C6, Alquiloxi C1-C6, $NR_{15}R_{16}$;

R_6 cada uno independientemente representa H, Hal, hidroxi, Alquiloxi C1-C6;

R_7 cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6;

R_8, R_9 cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6, -C(O)-$NR_{21}R_{22}$, -CN, -C(O)-OR_{20}; o

R_8 y R_9 junto con un átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno y/o nitrógeno, donde el anillo heterocíclico formado con R_8 y R_9 puede ser sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo oxo, alquilo C_1-C_6;

R_{10} cada uno independientemente seleccionado del grupo compuesto por H, Hal, Alquilo C1-C6, hidroxi, ciano, Alquiloxi C1-C6, Alquiloxi C1-C6 Alquilo C1-C6, -$NR_{23}R_{24}$; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados

de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios Alquilos C1-C6; heterociclilo de 5-6 componentes con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y/o S, sustituido o no sustituido con uno o varios Alquilos C1-C6; $-S(O)_2$-Alquilo C1-C6;

R_{11}, R_{12} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6, alcoxi C_1-C_6, Alquiloxi C1-C6 Alquilo C1-C6;

R_{14} cada uno independientemente representa Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$;

R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6;

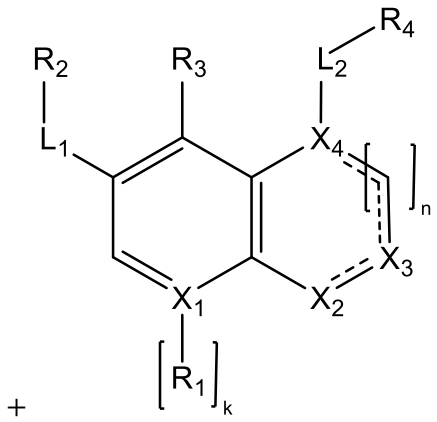
R_{17}, R_{18} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6; arilo, sustituido o no sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por Hal, Alquilo C1-C6, Alquiloxi C1-C6;

R_{19}, R_{20} cada uno independientemente representa H, Alquilo C1-C6;

------ cada una representa independientemente un enlace sencillo o un enlace doble;

Hal representa cloro, bromo, yodo, flúor.

7. Compuesto según el punto 6 que representa el compuesto de la fórmula **Ia.1**:



+ **Ia.1**,

donde X_4 representa $C(H)_m$, NH, N;

m representa 0, 1;

X_1, X_2, X_3, L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{13}, n, k, ------ tienen los valores arriba mencionados.

8. Compuesto según los puntos 1-7, donde R_3 cada uno independientemente representa H, Hal.

9. Compuesto según los puntos 1-2, que representan:

1-(1-(4-((Metilsulfonilo)carbamoilo)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (BCD-CDK8-1-1)

4-(6-Azetidina-1-carbonilo)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)-N-(Metilsulfonil) benzamida (BCD-CDK8-1-2)

1-(4-(1H-Pirazol-4-ilo) fenil)-1H-benzo[d] imidazol-6-ilo) (piperidin-1-il) metanona (BCD-CDK8-1-3)

(1-(1-(4-(1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)azetidin-3-ilo) (morfolino)metanona (BCD-CDK8-1- 4)

(1-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)(azetidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-1-5)

4- (6- (3- (fenilcarbamoil) azetidina-1-ilo) -1H-benzo [d] imidazol-1-ilo) benzoato de metilo (BCD-CDK8-1-6E)

Ácido4-(6-(3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo) benzoico (BCD-CDK8-1-6A)

1-(1-(4-Carbamoilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (BCD-CDK8-1-6)

4-(6-(3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-ilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo) benzoato de metilo (BCD-CDK8-1-7E)

Ácido 4-(-6-(3-(fenilcarbamoil) azetidina-1-ilo) -4-fluoro-1H-benzo[d] imidazol-1-ilo) benzoico (BCD-CDK8-1-7A)

1-(1(4-Carbamoilfenil) -4-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-6-ilo) -N-fenilazetidina-3-carboxamida (BCD-CDK8-1-7)

(1-(1-(4-(1H-pirazol-4-ilo) fenil) -4-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD- CDK8-1-8)

(1-(1-(4-(Dimetilamino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD-CDK8-1-9)

Azetidin-1-ilo- (1-(4-(dimetilamino) fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)metanona (BCD-CDK8-1-10)

(3-Metoxiazetidina-1-ilo)(1-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo) metanona (BCD-CDK8-1-11)

(1-(1-(4-Metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo)azetidina-3-ilo)(morfolino) metanona (BCD-CDK8-1-12)

(1-(1- (4-(dimetilamino) fenil) -4-fluoro-1H-benzo [d]imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD-CDK8-1-13)

(1-(1-(4- (1H-pirazol-4-ilo) fenil) -7-fluoro-1H-benzo[d] imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo)(morfolino) metanona (BCD- CDK8-1-14)

4-(6-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-1-ilo)benzoato de metilo (BCD-CDK8-1-15E)

Ácido 4- (6- (azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-benzo [d] imidazol-1-ilo) benzoico (BCD-CDK8-1-15A)

4-(6-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-benzo[d] imidazol-1-ilo)benzamida (BCD-CDK8-1-15)

(1- (4- (1-Metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil) -1H-benzo [d] imidazol-6-ilo) (piperidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-1-16)

(1-(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil)-1H-benzo[d] imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD- CDK8-1-17)

Azetidina-1-ilo(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil) -1H-benzo[d] imidazol-6-ilo) metanona (BCD-CDK8-1-18)

(1-(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino)metanona (BCD-CDK8-1-19)

(1-(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-ilo) azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD-CDK8-1-20)

4-(6-((2-(clorometil)-3-oxo-3-(fenilamino)propil)amino)-4-fluoro-1H-benzo [d]imidazol-1-ilo) benzamida (BCD-CDK8-1 -21A)

Ácido 4-(6-((2-(clorometil)-3-oxo-3-(fenilamino)propil)amino)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)benzoico (BCD-CDK8- 1-21)

(S)-4-(3-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,7-naftiridin-5-ilo)-N- (metanosulfonil) benzamida (BCD-CDK8-3-1)

(R)-(5-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-2)

(R)-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-3)

(R)-(3-Hidroxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8) -3-4)

(R)-(3-Hidroxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-morfolinofenilo)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-5)

(R)-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-metoxifenilo)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-6)

(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-1,7-naftiridin-3-ilo)(4-metilpiperazina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-8)

(1-(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)azetidina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD-CDK8- 3-9)

N-(Metilsulfonil)-4-(3-(piperidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-ilo)benzamida (BCD-CDK8-3-11)

N, N-Dimetil-1-(5-(4- (Metilsulfonilo)carbamoilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) azetidina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-12)

(R)-4-(3-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-ilo)-N-(metanosulfonilo) benzamida (BCD-CDK8-3-13)

Azetidina-1-ilo-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-14)

(3-Metoxiazetidina-1-ilo (5- (4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo) fenil) -1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-15)

(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)-fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(pirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-16)

(1-(5-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)pirrolidina-2-ona (BCD-CDK8-3-17)

N-(2-Metoxietil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-18)

(R)-3-(metoxipirrolidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-iol) metanona (BCD-CDK8) -3-19)

(R)-3-hidroxipiperidina-1-ilo)(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridilo-3-ilo) metanona (BCD-CDK8- 3-20)

(R)-3-(metoxipiperidin-1-ilo)(5-(4- (1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-iol) metanona (BCD-CDK8) -3-21)

N,N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-22)

N,N-dietil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-23)

8-amino-N- (2-metoxietil)-5- (4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-24)

N-(2-Metoxietil)-N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-25)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(azetidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-3 -26)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(morfolino) metanona (BCD-CDK8-3-27)

2-metoxietil5-[4-(metil-1-H-pirazol-4-ilo)fenil]-1,7-naftiridina-3-carboxilato (BCD-CDK8-3-28)

2-metoxietil-8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxilato (BCD-CDK8-3-29)

(4-metilpiperazin-1-ilo) (5- (4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-3-30)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(4-metilpiperazina-1-iol) metanona (BCD-CDK8) -3-31)

8-amino-N-(2-metoxietil)-N-metil-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD- CDK8-3-32)

(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo) (morfolino) metanona (BCD-CDK8-3-33)

(8-amino-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-ilo)(3-metoxiazetidina) metanona (BCD-CDK8-3-34)

N-(2-dimetilamino)etil)-N-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8- 3-35)

N-ciclopropil-5- (4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil) -1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-37)

8-amino-N-ciclopropil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-38)

N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-39)

8-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (BCD-CDK8-3-40)

5-(4(1N-imidazol-1-ilo)fenil)-N-(2-metoksietil)-1,7-naftiridina-3-ilo)carboxamida (BCD-CDK8-3-41)

8-amino-N-(2-hidroxietil)-5-(4-(1-metil-1N-pirazol-4-ilo)fenil)-1,7-naftiridina-3-carbamida (BCD-CDK8-3-42)

(5-(4-(dimetilamino)-3-hidroxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo) (piridina-2-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-1)

5-(Dimetilamino)-2-(3-picolinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida (BCD-CDK8-4-2)

(5-(3-Hidroxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-2-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-3)

5-Metoxi-2- (3-picolinoil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-ilo) benzamida (BCD-CDK8-4-4)

5-(4-(Dimetilamino)-3-hidroxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-5)

5-(Dimetilamino)-2-(3-nicotinoil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-ilo) benzamida (BCD-CDK8-4-6)

(5-(3-Hidroxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-7)

5-Metoxi-2- (3-nicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida (BCD-CDK8-4-8)

(5-(4-(dimetilamino) -3-hidroxifenil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-9)

5-(Dimetilamino)-2-(3-isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida (BCD-CDK8-4-10)

(5-(3-Hidroxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-11)

2-(3-Isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-5-metoxibenzamida (BCD-CDK8-4-12)

5-Metoxi-2-(3-(3-metoxibenzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzamida (BCD-CDK8-4-13)

(5- (4-(Dimetilamino)-3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo) (piridina-2-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-21)

5-(Dimetilamino)-2-(3-picolinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzonitrilo (BCD-CDK8-4-22)

(5-(3-Metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-2-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-23)

5-Metoxi-2-(3-picolinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzonitrilo (BCD-CDK8-4-24)

(5-(4-(Dimetilamino)-3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-25)

5-(Dimetilamino)-2-(3-nicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina5-ilo)benzonitrilo (BCD-CDK8-4-26)

(5-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-27)

5-Metoxi-2-(3-nicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina-5-ilo)benzonitrilo (BCD-CDK8-4-28)

(5- (4-(dimetilamino) -3-metoxifenil) -1H-pirrolo[2,3-b] piridina-3-ilo) (piridina-2-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-29)

5-(Dimetilamino)-2-(3-isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo) benzonitrilo (BCD-CDK8-4-30)

(5-(3-Metoxi-4-morfolinofenil)1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-31)

2-(3-Isonicotinoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-5-metoxibenzonitrilo (BCD-CDK8-4-32)

(5-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo)metanona (BCD-CDK8-4-33)

(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(3-metoxifenil) metanona (BCD-CDK8-4-34)

5-Metoxi-2-(3-(3-metoxibenzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)benzonitrilo (BCD-CDK8-4-35)

(5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-2-ilo)metanona (BCD-CDK8-4-36)

(5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo)metanona (BCD-CDK8-4-37)

(5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo)metanona (BCD-CDK8-4-38)

(5-(4-(dimetilamino)fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-3-ilo) metanona (BCD-CDK8-4-39)

(5-(4-(dimetilamino)fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)(piridina-4-ilo) - metanona (BCD-CDK8-4-40)

N-(Metilsulfonil)-4-(4-(piperidina-1-carbonil)quinolina-6-ilo) benzamida (BCD-CDK8-5-1)

4-(4-(Piperidina-1-carbonil)-2-cloroquinolina-6-ilo)-N (Metilsulfonil)benzamida (BCD-CDK8-5-1Cl)

(R)-1-((6-(4-(dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(imino)metil)pirrolidina-3-ol (BCD-CDK8-5-2i)

(R)-6-(4-(Dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-5-2)

Morfolino(6-(4-morfolinofenil)quinolina-4-ilo) metanimina (BCD-CDK8-5-3i)

Morfolino(6-(4-morfolinofenil)quinolina-4-ilo) metanona (BCD-CDK8-5-3)

(6-4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanimina (BCD-CDK8-5-4i)

(6-(4-(1H-Pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanona (BCD-CDK8-5-4)

4-(4-(azetidina-1-carbonil)quinolin-6-ilo)-N-(metilsulfonil)benzamida (BCD-CDK8-5-5)

4-(4-(azetidina-1-carbonil)-2-cloroquinolina-6-ilo) -N- (metilsulfonil) benzamida (BCD-CDK8-5-5Cl)

1-(6-(4-Metoxifenil)quinolina-4-il)pirrolidin-2-ona (BCD-CDK8-5-6)

(S)-1-((6-(4-(dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(imino)metil)pirrolidin-3-ol (BCD-CDK8-5-7i)

(S)-(6-(4-(Dimetilamino)fenil)quinolina-4-ilo)(3-hidroxipirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-5-7)

(6-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanimina (BCD-CDK8-5-8i)

(6-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)quinolina-4-ilo)(piperidina-1-ilo)metanona (BCD-CDK8-5-8)

1(4-(4-Morfolinofenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida (BCD-CDK8-6-1)

(S)-4-(6-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)quinolina-4-ilo)-N-(Metilsulfonilo) benzamida (BCD-CDK8-6-2)

4-Metil-1-(4-(4-((4-metilpiperazin-1-ilo)metil)fenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida (BCD-CDK8-6-3)

(4-(4-(1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)(3-metoxiazetidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-6-4)

4-(6-(azetidina-1-carbonil) quinolina-4-ilo) -N- (Metilsulfonilo) benzamida (BCD-CDK8-6-5)

N-(Metilsulfonil)-4-(6-(morfolina-4-carbonil)quinolina-4-ilo)benzamida (BCD-CDK8-6-6)

1-(4-(4-((4-Metilpiperazina-1-ilo)metil)fenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida (BCD-CDK8-6-7)

4-metil-1-(4-(4-morfolinofenil)quinolina-6-ilo)piperidina-4-carboxamida (BCD-CDK8-6-8)

(R)-4-(6-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)quinolina-4-ilo)-N-(Metilsulfonilo) benzamida (BCD-CDK8-6-9)

(3-Metoxiazetidina-1-ilo)(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo) metanona (BCD-CDK8-6-10)

Azetidina-1-ilo(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)metanona (BCD-CDK8-6-11)

(4-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)(pirrolidina-1-ilo) metanona (BCD-CDK8-6-12)

1-(4-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-ilo)pirrolidina-2-ona (BCD-CDK8-6-13)

N-(2-Metoxietil)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)fenil)quinolina-6-carboxamida (BCD-CDK8-6-14)

10. Método para inhibir la actividad biológica de las proteínas quinasas CDK8/19 dependientes de ciclina en un sujeto, que consiste en poner en contacto las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 con un compuesto de acuerdo con cualquiera de los compuestos 1-9.

11. Composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los enumerados 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; destinada a prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteína quinasas dependientes de ciclina CDK8/19.

12. Composición farmacéutica de conformidad con el punto 11 destinada a la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de la proteína quinasa CDK8/19 dependiente de ciclina, en la que la enfermedad o trastorno mediado por la activación de dicha proteína es una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

13. Composición farmacéutica de conformidad con el punto 12, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica es seleccionada de un grupo que

incluye el cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de ovario metastásico, cáncer metastásico de estómago, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas.

14. Método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, que implica administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los enumerados 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con el punto 11 a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

15. Método para tratar una enfermedad o trastorno de acuerdo con el punto 14, en el que la enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, es una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

16. Método para tratar una enfermedad o trastorno según el punto 15, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo compuesto por el cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de ovario metastásico, cáncer metastásico de estómago, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas.

17. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con el punto 11 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 en un sujeto que necesita tal tratamiento.

18. El uso de acuerdo con el punto 17, en el que la enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, representa una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

19. El uso según el punto 18, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo compuesto por el cáncer colorrectal, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer

de próstata, cáncer de ovario metastásico, cáncer metastásico de estómago, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas.