DERIVADOS DE FENILPIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE LA GLUTAMINIL-PÉPTIDO CICLOTRANSFERASA Y PROTEÍNA SIMILAR A GLUTAMINIL-PÉPTIDO CICLOTRANSFERASA

CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación provee ciertos derivados de fenilpiperidina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de la glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCT) y proteína similar a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL), y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables por inhibición de QPCT/L. También se proveen composiciones farmacéuticas que los contienen, y procesos para preparar dichos compuestos.

ANTECEDENTES

La glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCT) y la proteína similar a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) catalizan la ciclización intramolecular de residuos glutamina N-terminal (Q) para dar ácido piroglutámico (pE) liberando amoníaco [Stephan Schilling et al., "Identification of Human Glutaminyl Cyclase as a Metalloenzyme POTENT INHIBITION BY IMIDAZOLE DERIVATIVES AND HETEROCYCLIC CHELATORS," *Journal of Biological Chemistry* 278, nro. 50 (2003): 49773–79, https://doi.org/10.1074/jbc.m309077200; Holger Cynis et al., "Isolation of an Isoenzyme of Human Glutaminyl Cyclase: Retention in the Golgi Complex Suggests Involvement in the Protein Maturation Machinery," *Journal of Molecular Biology* 379, nro. 5 (2008): 966–80, https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.03.078; Anett Stephan et al., "Mammalian Glutaminyl Cyclases and Their Isoenzymes Have Identical Enzymatic Characteristics," *FEBS Journal* 276, nro. 22 (2009): 6522–36, https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07337.x.]. Mientras que QPCT es una proteína secretada, QPCTL es retenida dentro del complejo de Golgi. Ambas enzimas comparten una alta homología en el sitio activo y una especificidad catalítica similar. A causa de la alta homología en el sitio activo, la inhibición del sitio activo bloquea la actividad enzimática de ambas enzimas: QPCT y QPCTL. Entonces el término "QPCT/L" describe a ambas enzimas a la vez. Debido a su localización celular diferente, se han observado diferencias en su relevancia en la modificación de sustratos biológicos. Los sustratos conocidos de QPCTL intracelular y/o QPCT extracelular son CD47 [Meike E. W. Logtenberg et al., "Glutaminyl Cyclase Is an Enzymatic Modifier of the

CD47- SIRPα Axis and a Target for Cancer Immunotherapy," *Nature Medicine* 25, nro. 4 (2019): 612–19, https://doi.org/10.1038/s41591-019-0356-z.], diferentes quimiocinas (como por ejemplo CCL2 y 7 o CX3CL1) [Rosa Barreira da Silva et al., "Loss of the Intracellular Enzyme QPCTL Limits Chemokine Function and Reshapes Myeloid Infiltration to Augment Tumor Immunity," *Nature Immunology* 23, nro. 4 (2022): 568–80, https://doi.org/10.1038/s41590-022-01153-x; Astrid Kehlen et al., "N-Terminal Pyroglutamate Formation in CX3CL1 Is Essential for Its Full Biologic Activity," *Bioscience Reports* 37, nro. 4 (2017): BSR20170712, https://doi.org/10.1042/bsr20170712.], péptidos beta amiloides [Cynis et al., "Isolation of an Isoenzyme of Human Glutaminyl Cyclase: Retention in the Golgi Complex Suggests Involvement in the Protein Maturation Machinery."] u hormonas como TRH [Andreas Becker et al., "IsoQC (QPCTL) Knock-out Mice Suggest Differential Substrate Conversion by Glutaminyl Cyclase Isoenzymes," *Biological Chemistry* 397, nro. 1 (2016): 45–55, https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0192.]. La modificación de glutamina N-terminal a piroglutamato en los sustratos tiene consecuencias funcionales para las proteínas y podría impactar sobre diferentes mecanismos patológicos en diversas enfermedades. CD47 se expresa en la superficie celular de casi todas las células del organismo, incluyendo células apoptóticas, células senescentes y células cancerosas. [Meike E.W. Logtenberg, Ferenc A. Scheeren, and Ton N. Schumacher, "The CD47-SIRPα Immune Checkpoint," *Immunity* 52, nro. 5 (2020): 742–52, https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.011]. El ligando principal para CD47 es la proteína alfa reguladora de señal (SIRPα), un receptor transmembrana inhibitorio presente en las células mieloides, como por ejemplo macrófagos, monocitos, neutrófilos, células dendríticas y otras. La modificación mediada por QPCTL de piroglutamato N-terminal en CD47 es necesaria para la unión a SIRPα [Deborah Hatherley et al., "Paired Receptor Specificity Explained by Structures of Signal Regulatory Proteins Alone and Complexed with CD47," *Molecular Cell* 31, nro. 2 (2008): 266–77, https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.05.026; Meike E. W. Logtenberg et al., "Glutaminyl Cyclase Is an Enzymatic Modifier of the CD47- SIRPα Axis and a Target for Cancer Immunotherapy," *Nature Medicine* 25, nro. 4 (2019): 612–19, https://doi.org/10.1038/s41591-019-0356-z.] Este eje de señalización induce una señal de "no me comas", evadiendo la fagocitosis de células que expresan CD47 por parte de macrófagos. De este modo, la alta expresión de CD47 está relacionada con la patogénesis del cáncer [Logtenberg et al., "Glutaminyl Cyclase Is an Enzymatic Modifier of the CD47-

SIRPα Axis and a Target for Cancer Immunotherapy," 2019; Meike E.W. Logtenberg, Ferenc A. Scheeren, and Ton N. Schumacher, "The CD47-SIRPα Immune Checkpoint," *Immunity* 52, nro. 5 (2020): 742–52, https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.011.], COVID-19 [Katie-May McLaughlin et al., "A Potential Role of the CD47/SIRPalpha Axis in COVID-19 Pathogenesis," *Current Issues in Molecular Biology* 43, nro. 3 (2021): 1212–25, https://doi.org/10.3390/cimb43030086.], fibrosis pulmonar [Gerlinde Wernig et al., "Unifying Mechanism for Different Fibrotic Diseases," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, nro. 18 (2017): 4757–62, https://doi.org/10.1073/pnas.1621375114; Lu Cui et al., "Activation of JUN in Fibroblasts Promotes Pro-Fibrotic Programme and Modulates Protective Immunity," *Nature Communications* 11, nro. 1 (2020): 2795, https://doi.org/10.1038/s41467-020-16466-4.], esclerosis sistémica [Wernig et al., "Unifying Mechanism for Different Fibrotic Diseases"; Tristan Lerbs et al., "CD47 Prevents the Elimination of Diseased Fibroblasts in Scleroderma," *JCI Insight* 5, nro. 16 (2020): e140458, https://doi.org/10.1172/jci.insight.140458.] y fibrosis hepática [Taesik Gwag et al., "Anti-CD47 Antibody Treatment Attenuates Liver Inflammation and Fibrosis in Experimental Non-alcoholic Steatohepatitis Models," *Liver International* 42, nro. 4 (2022): 829–41, https://doi.org/10.1111/liv.15182.]. Dado que la expresión aumentada de CD47 bloquea la eliminación de la células apoptóticas, se acumulan células epiteliales pulmonares apoptóticas, conduciendo a un estímulo profibrótico y acelerando la inflamación y fibrosis pulmonar [Alexandra L. McCubbrey and Jeffrey L. Curtis, "Efferocytosis and Lung Disease," *Chest* 143, nro. 6 (2013): 1750–57, https://doi.org/10.1378/chest.12-2413; Brennan D. Gerlach et al., "Efferocytosis Induces Macrophage Proliferation to Help Resolve Tissue Injury," *Cell Metabolism*, 2021, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.10.015.]. Debido a que la vida media y función de CD47 depende mayormente de la actividad enzimática de QPCTL, la inhibición de QPCT y QPCTL podría ser un mecanismo adecuado como tratamiento de fibrosis pulmonar, como por ejemplo IPF o SSC-ILD [Lerbs et al., "CD47 Prevents the Elimination of Diseased Fibroblasts in Scleroderma."], solo o combinado con un fármaco estándar actual para fibrosis pulmonar como Nintedanib [Luca Richeldi et al., "Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis," *The New England Journal of Medicine* 370, nro. 22 (2014): 2071–82, https://doi.org/10.1056/nejmoa1402584; Kevin R Flaherty et al., "Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Enfermedades pulmonares," *New England Journal of Medicine* 381, nro. 18 (2019): 1718–27, https://doi.org/10.1056/nejmoa1908681.] o

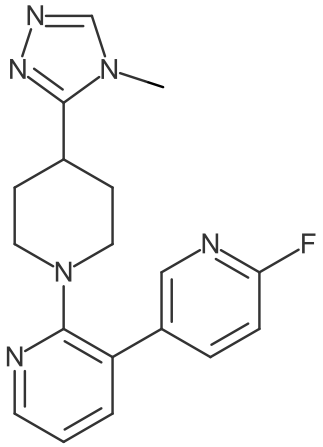
tratamientos futuros como un inhibidor de PDE4 [Luca Richeldi et al., “Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *New England Journal of Medicine* 386, nro. 23 (2022): 2178–87, https://doi.org/10.1056/nejmoa2201737].

Por expresión de CD47, las células cancerosas pueden evadir la destrucción por parte del sistema inmunológico o evadir la vigilancia inmunológica, por ejemplo evadiendo la fagocitosis por parte de células inmunes [Stephen B. Willingham et al., “The CD47-Signal Regulatory Protein Alpha (SIRPa) Interaction Is a Therapeutic Target for Human Solid Tumors,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, nro. 17 (2012): 6662–67, https://doi.org/10.1073/pnas.1121623109].

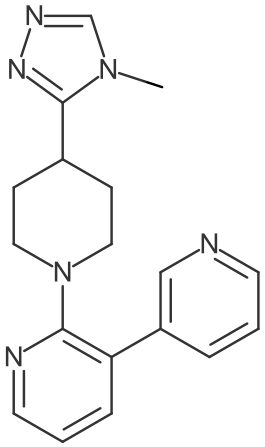
Además de CD47, se han identificado quimiocinas, como por ejemplo CCL2 y CX3CL1, como sustratos de QPCTL y/o QPCT [Holger Cynis et al., “The Isoenzyme of Glutaminyl Cyclase Is an Important Regulator of Monocyte Infiltration under Inflammatory Conditions,” *EMBO Molecular Medicine* 3, nro. 9 (2011): 545–58, https://doi.org/10.1002/emmm.201100158]. Se ha demostrado que la formación de pGlu N-terminal aumentó la actividad *in vivo*, tanto proporcionando resistencia a las aminopeptidasas como aumentando su capacidad para inducir la señalización de receptores de quimiocina. Dos importantes quimioatrayentes de monocitos, CCL2 y CCL7, son insensibles a la inactivación por DPP4 *in vivo* a causa de un mecanismo intracelular de ciclización N-terminal mediado por la enzima asociada a Golgi QPCTL. Se ha demostrado que QPCTL es un regulador crítico de la migración de monocitos hacia tumores sólidos [Kaspar Bresser et al., “QPCTL Regulates Macrophage and Monocyte Abundance and Inflammatory Signatures in the Tumor Microenvironment,” *Oncoimmunology* 11, nro. 1 (2022): 2049486, https://doi.org/10.1080/2162402x.2022.2049486; Rosa Barreira da Silva et al., “Loss of the Intracellular Enzyme QPCTL Limits Chemokine Function and Reshapes Myeloid Infiltration to Augment Tumor Immunity,” *Nature Immunology*, 2022, 1–13, https://doi.org/10.1038/s41590-022-01153-x]. Hce tiempo se considera al direccionamiento de quimiocinas como una estrategia potencial para modular el tráfico celular en diferentes situaciones de enfermedad.

Por lo tanto es deseable proveer inhibidores potentes de QPCT/L.

Jimenez-Sanchez, et al., Nature Chemical Biology, 2015, 11, 347-357, (en adelante "J-S, NCB 2015") describe los inhibidores de la glutaminil ciclasa humana (hQC) SEN177 y SEN180:



SEN177

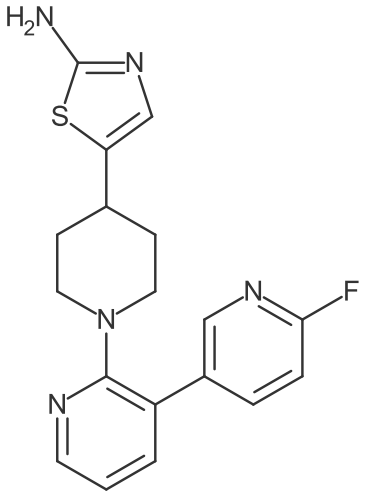


SEN180

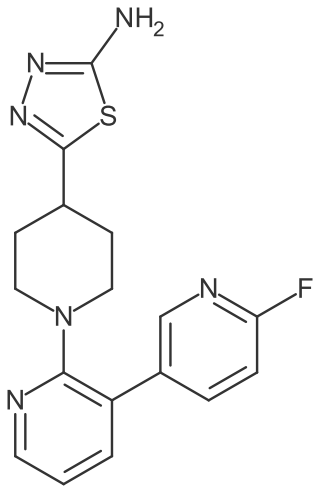
En la misma se divulga (información complementaria) que SEN177 tiene un IC_{50} sobre hQC aislada de 53 nM y sobre QPCTL aislada de 13 nM. En la misma se divulga (información suplementaria) que SEN180 tiene un IC_{50} sobre hQC de 170 nM y sobre QPCTL de 58 nM.

Pozzi, C, et al, Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2018, 23, (8), 1219-1226, (en adelante "P, JBIC 2018"), describe adicionalmente SEN177 y su forma de unión dentro de la pocillo de hQC. En la misma se divulga que SEN177 tiene un K_i sobre hQC aislado de 20 nM.

En WO 2018/178384 se describen inhibidores de QPCTL de la fórmula general A-B-D-E, que incluyen los ejemplos 1094 y 1095 (Fórmula (XIIa) en la página 123 y la tabla en la página 125):



1094

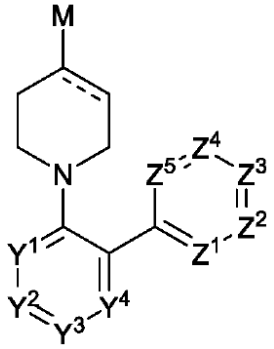


1095

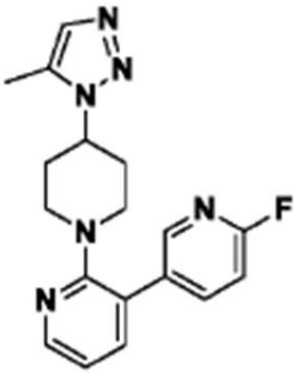
.

En WO 2018/178384 no se divulgan datos biológicos para los ejemplos 1094 y 1095.

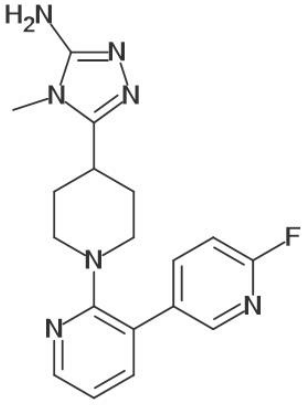
En WO 2022/086920 no se describen inhibidores de QPCTL de la fórmula general



que incluyen los compuestos 3 y 6:



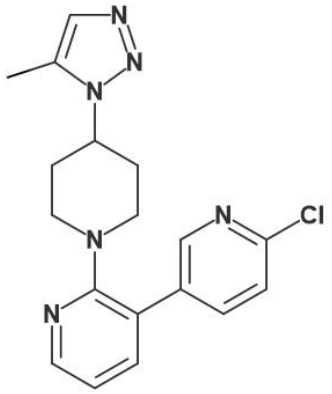
Compuesto 3



Compuesto 6

El nombre químico del Compuesto 3 se divulga en WO 2022/086920 como “1-(1-(6’-cloro-[3,3’-bipiridin]-2-il)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-amina” que no corresponde a

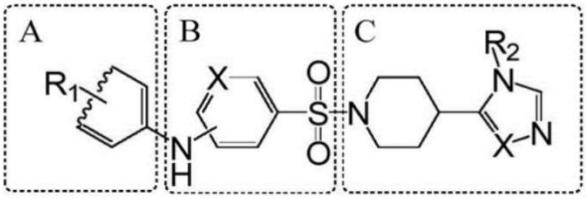
la estructura química divulgada en el mismo, sino a una estructura alternativa en donde el átomo de flúor se reemplaza por cloro:



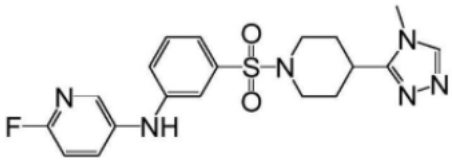
Compuesto Alternativo 3

Los Compuestos 3 (incluyendo el compuesto alternativo 3) y 6 de WO 2022/086920 se describen en la misma [00343] con una actividad inhibitoria sobre QPCTL aislado de IC_{50} < 1μM.

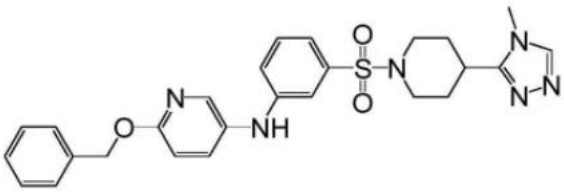
En CN 114874186 describe inhibidores de la isoenzima glutamina acil ciclasa de la fórmula general



que incluyen los ejemplos 21 y 23 (tabla en la página 17):



Ejemplo 21

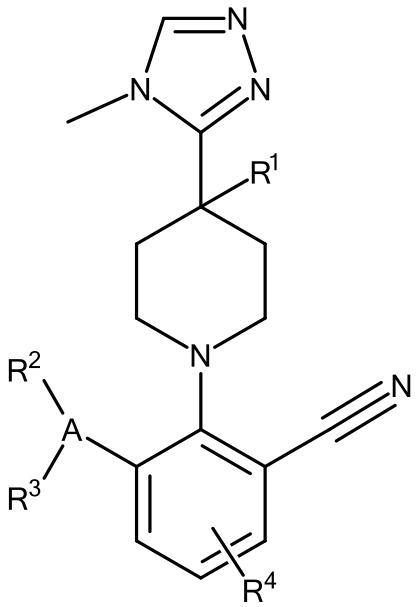


Ejemplo 23

Los IC_{50} que se proveen en CN 114874186 para los ejemplos 21 y 23 son 29,22 nM y 11,26 nM respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe derivados novedosos de fenilpiperidina de fórmula (**I**)



(**I**)

que son inhibidores de la glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCT) y proteína similar a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL), y poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas apropiadas que posibilitan su uso como medicamentos para el tratamiento de condiciones médicas y/o enfermedades tratables por inhibición de QPCT/L.

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar distintas ventajas, como por ejemplo potencia mejorada, potencia celular, alta estabilidad metabólica y/o química, alta selectividad, seguridad y tolerabilidad, solubilidad mejorada, permeabilidad mejorada, unión a proteína plasmática deseable, biodisponibilidad mejorada, perfiles farmacocinéticos adecuados, y la posibilidad de formar sales estables.

Compuestos de la invención

La presente invención provee derivados novedosos de fenilpiperidina que, de manera sorprendente, son inhibidores potentes de QPCT y QPCTL (Ensayo A), así como también inhibidores potentes de QPCT/L en células relevantes, de manera no limitante, para enfermedades pulmonares o cáncer (Ensayo B).

Además, los presentes derivados novedosos de fenilpiperidina tienen una permeabilidad de membrana apropiada y un eflujo *in vitro* bajo (Ensayo C).

En consecuencia, los compuestos de la presente invención son más viables para uso humano.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de SEN177 y SEN180 en J-S, NCB 2015, en que el anillo fenilo en lugar de un anillo piridinilo está unido al anillo piperidinilo. Además, un sustituyente carbonitrilo está unido en la posición orto en relación a la posición de unión al anillo piperidinilo de dicho anillo fenilo. Además, el anillo fenilo, incluyendo el anillo piperidinilo al que está unido, en total está tetra-sustituido. Además, $\mathbf{R^1}$ no se encuentra limitado a hidrógeno y **A** representa sistemas de anillos heterocíclicos sustituidos más allá de piridinilo.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los ejemplos 1094 y 1095 de WO 2018/178384 en que el anillo fenilo en lugar de un anillo piridilo está unido al anillo piperidinilo. Además, un sustituyente carbonitrilo está unido en posición orto en relación al punto de unión al anillo piperidinilo de dicho anillo fenilo. Además, el anillo fenilo, incluyendo el anillo piperidinilo al que está unido, en total está tetra-sustituido. Además, $\mathbf{R^1}$ no se encuentra limitado a hidrógeno y **A** representa sistemas de anillos heterocíclicos más allá de piridinilo. Además, el anillo heterocíclico de 5 miembros unido al anillo piperidinilo en la posición 4 en relación al nitrógeno de piperidinilo en el ejemplo 1094 es un anillo aminotiazolilo y en el ejemplo 1095 un anillo aminotiadiazolilo, mientras que en los compuestos de la presente invención es un anillo 4-metil-4H-1,2,4-triazolilo 3-sustituido.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos 3 (incluyendo el compuesto alternativo 3) y 6 de WO 2022/086920 en que el anillo fenilo en lugar de piridinilo está unido al anillo piperidinilo. Además, un sustituyente carbonitrilo está unido en posición orto en relación al punto de unión al anillo piperidinilo de dicho anillo fenilo. Además, el anillo fenilo, incluyendo el anillo piperidinilo al que está unido, en total está tetra-sustituido. Además, $\mathbf{R^1}$ no se encuentra limitado a hidrógeno, y **A** representa sistemas de anillos heterocíclicos más allá de piridinilo. Además, el anillo heterocíclico de

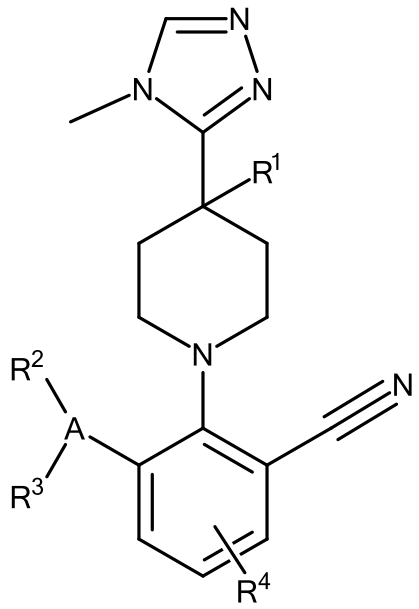
5 miembros “M” de la fórmula general de WO 2022/086920 en el compuesto 3 es un regioisómero del anillo 4-metil-4H-1,2,4-triazolilo 3-sustituido de los compuestos de la presente invención, y el anillo heterocíclico de 5 miembros “M” en la fórmula general de WO 2022/086920 en el compuesto 4 es un anillo 4-metil-4H-1,2,4-triazolilo 3-sustituido como en los compuestos de la presente invención, pero tiene un grupo amino.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos 21 y 23 de CN114874186 en que la unidad central sulfonamida que une el anillo piperidinilo al anillo fenilo se reemplaza por un enlace directo. Además, un sustituyente carbonitrilo está unido en posición orto en relación al punto de unión al anillo piperidinilo de dicho anillo fenilo. Además, el anillo fenilo, incluyendo el anillo piperidinilo al que está unido, en total está tetra-sustituido. Más aún, los compuestos de la presente invención no contienen una unión amino entre dicho anillo fenilo y un anillo cíclico adicional.
Estas diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y el arte anterior conducen inesperadamente a una combinación favorable de (i) inhibición potente de QPCT y QPCTL, (ii) inhibición potente de QPCT/L en células relevantes, de manera no limitante, para enfermedades pulmonares o cáncer, y (iii) una permeabilidad de membrana apropiada y un eflujo *in vitro* bajo.

Los compuestos de la invención entonces son superiores a los descritos en el arte anterior en términos de combinación de los siguientes parámetros:

- inhibición potente de QPCT y QPCTL (Ensayo A)
- inhibición potente de QPCT/L en células relevantes, de manera no limitante, para enfermedades pulmonares o cáncer (Ensayo B)
- permeabilidad de membrana apropiada y eflujo *in vitro* bajo (Ensayo C)

La presente invención provee nuevos compuestos de acuerdo con la fórmula (**I**)



(**I**)

donde

A es **A1a** que es un anillo mono-heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos miembros heteroatómicos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

donde al menos uno de los miembros heteroatómicos es nitrógeno;

o **A** es **A1b** que es un anillo heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que contiene entre uno y cuatro miembros heteroatómicos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde al menos dos de los miembros heteroatómicos son nitrógeno;

R^1 se selecciona del grupo **R1a**, que consiste en H, C_{1-4}-alquilo y halo;

R^2 se selecciona del grupo **R2a**, que consiste en H, halo, hidroxi, C_{1-6}-alquilo, C_{2-6}-alquinilo, C_{3-6}-cicloalquilo, 1-metil-C_{3-6}-cicloalquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-6}-alquilo, HO-C_{1-6}-alquilo, C_{1-6}-alquiloxi, C_{1-4}-alquil-O-H_2CH_2C-O-, C_{3-6}-cicloalquiloxi, C_{3-6}-cicloalquil-H_2C-O-, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquiloxi, C_{1-6}-alquil-O-C(O)-, H_2N-C(O)- y C_{1-6}-alquil-NH-C(O)-;

R^3 se selecciona del grupo **R3a**, que consiste en H, C_{1-4}-alquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquilo y halo;

R^4 se selecciona del grupo **R4a**, que consiste en halo, C_{1-4}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, -CN, C_{1-6}-alquiloxi, C_{1-6}-alquil-O-C(O)-, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquiloxi, C_{3-6}-cicloalquiloxi, C_{3-6}-cicloalquil-H_2C-O-, benciloxi, $(HO)(H_3C)_2$-C- y HO-$C(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** es **A2** que es un anillo mono-heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos miembros heteroatómicos seleccionados entre nitrógeno;
y los sustituyentes **R^1**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** es **A3** que es un anillo mono-heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos miembros heteroatómicos seleccionados entre nitrógeno;
y los sustituyentes **R^1**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

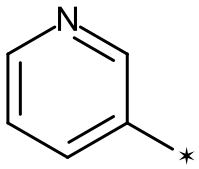
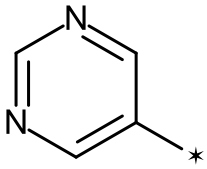
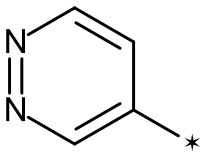
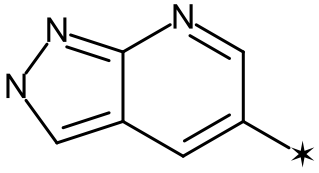
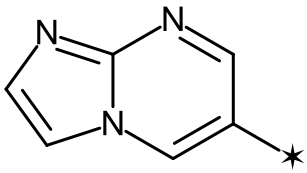
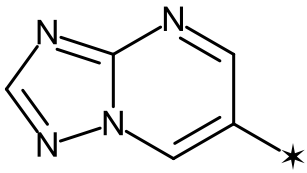
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** es **A4** que es un anillo heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que contiene dos a cuatro miembros heteroatómicos seleccionados entre nitrógeno;
y los sustituyentes **R^1**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A5** que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, 2H-pirazolo[3,4-b]piridinilo y imidazo[1,2-a]pirimidinilo;
y los sustituyentes **R^1**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A6** que consiste en piridinilo, piridazinilo,

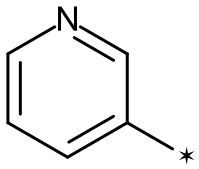
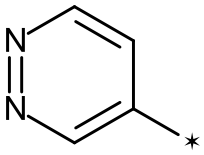
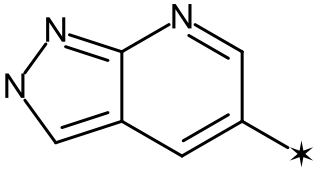
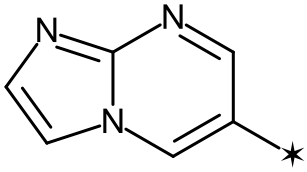
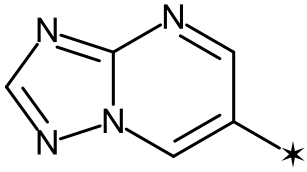
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, 2H-pirazolo[3,4-b]piridinilo y imidazo[1,2-a]pirimidinilo;
y los sustituyentes **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3} y **R**^{4} se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A7** que consiste en


,

,

,

,

y

;

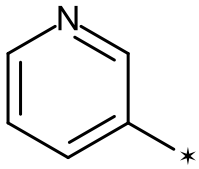
y los sustituyentes **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3} y **R**^{4} se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A8** que consiste en


,

,

,

y

;

y los sustituyentes **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3} y **R**^{4} se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

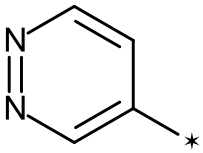
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A9** que consiste en



;

y los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

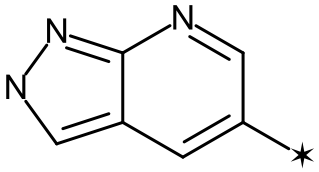
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A10** que consiste en



;

y los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

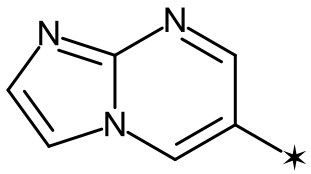
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A11** que consiste en



;

y los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

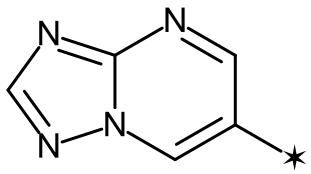
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A12** que consiste en



;

y los sustituyentes **R^1**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **A** se selecciona del grupo **A13** que consiste en



;

y los sustituyentes **R^1**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **R^1** se selecciona del grupo **R1b**, que consiste en H, H_3C-, Cl y F;
y los sustituyentes **A**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **R^1** se selecciona del grupo **R1c**, que consiste en H y F;
y los sustituyentes **A**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **R^1** se selecciona del grupo **R1d**, que consiste en H;
y los sustituyentes **A**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

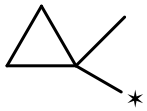
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde **R^1** se selecciona del grupo **R1e**, que consiste en F;
y los sustituyentes **A**, **R^2**, **R^3** y **R^4** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2b**, que consiste en H, halo, C_{1-4}-alquilo, C_{3-4}-cicloalquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-6}-alquilo, 1-metil-C_{3-6}-cicloalquilo, C_{1-4}-alquiloxi y C_{3-4}-cicloalquiloxi;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2c**, que consiste en H, Cl, F, metilo, i-propilo, t-butilo, ciclopropilo, trifluorometilo, 1-metil-ciclopropilo, metiloxi y ciclopropiloxi;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2d**, que consiste en H, Cl, F, metilo, t-butilo, ciclopropilo, trifluorometilo, 1-metil-ciclopropilo, metiloxi y ciclopropiloxi;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

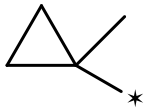
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2e**, que consiste en H, Cl, F, i-propilo, t-butilo, trifluorometilo, metiloxi y



;

y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2f**, que consiste en H, Cl, F, t-butilo, trifluorometilo, metiloxi y



;

y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2g**, que consiste en H, F, i-propilo, t-butilo y trifluorometilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2h**, que consiste en H, F, t-butilo y trifluorometilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2j**, que consiste en i-propilo, t-butilo y trifluorometilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2k**, que consiste en t-butilo y trifluorometilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2m**, seleccionado entre i-propilo y t-butilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^2}$ es **R2n**, seleccionado entre t-butilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo **R3b**, que consiste en H, metilo, trifluorometilo, F y Cl;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo **R3c**, que consiste en H, metilo, F y Cl;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo **R3d**, que consiste en H, metilo y Cl;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**), donde $\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo **R3e**, que consiste en H y Cl;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),
donde $\mathbf{R^4}$ se selecciona del grupo **R4b**, que consiste en halo, -CN, C_{1-4}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{1-6}-alquiloxi, C_{1-6}-alquil-O-C(O)-, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquiloxi, C_{3-6}-cicloalquiloxi, C_{3-6}-cicloalquil-H_2C-O-, benciloxi, $(HO)(H_3C)_2$-C- y HO-$C(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),

donde **R^4** se selecciona del grupo **R4c**, que consiste en halo, -CN, C_{1-4}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{1-6}-alquiloxi, C_{1-6}-alquil-O-C(O)-, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquiloxi, C_{3-6}-cicloalquiloxi, C_{3-6}-cicloalquil-H_2C-O-, benciloxi y HO-C$(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
y los sustituyentes **A**, **R^1, R^2** y **R^3** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),
donde **R^4** se selecciona del grupo **R4d**, que consiste en fluoro, cloro, -CN, C_{1-4}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, metoxi, $(H_3C)_2HC$-O-, H_3CO-C(O)-, F_2HC-, H_3C-F_2C-, trifluorometilo, F_2HC-O-, ciclopropil-H_2C-O-, benciloxi, (HO)$(H_3C)_2$-C- y HO-C$(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
y los sustituyentes **A**, **R^1, R^2** y **R^3** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),
donde **R^4** se selecciona del grupo **R4e**, que consiste en fluoro, cloro, -CN, C_{1-4}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, metoxi, $(H_3C)_2HC$-O-, H_3CO-C(O)-, F_2HC-, H_3C-F_2C-, trifluorometilo, F_2HC-O-, ciclopropil-H_2C-O-, benciloxi, y HO-C$(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
y los sustituyentes **A**, **R^1, R^2** y **R^3** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),
donde **R^4** se selecciona del grupo **R4f**, que consiste en fluoro, cloro, -CN, metilo, ciclopropilo, metoxi, $(H_3C)_2HC$-O-, H_3CO-C(O)-, F_2HC-, H_3C-F_2C-, trifluorometilo, F_2HC-O-, ciclopropil-H_2C-O-, benciloxi, $(H_3C)_2HC$-O- y HO-C$(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
y los sustituyentes **A**, **R^1, R^2** y **R^3** se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),

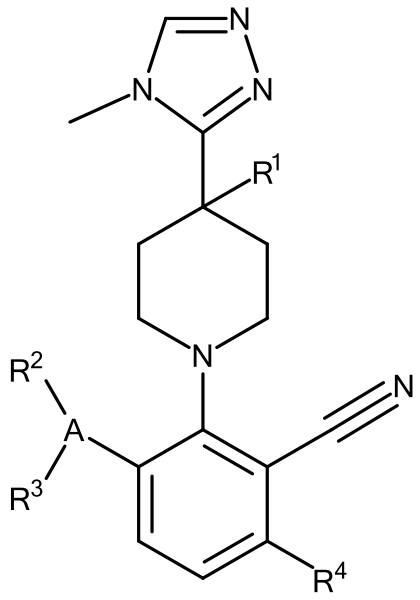
donde $\mathbf{R^4}$ se selecciona del grupo **R4g**, que consiste en fluoro, cloro, -CN, metilo, ciclopropilo, metoxi, $(H_3C)_2HC$-O-, H_3CO-C(O)-, F_2HC-, H_3C-F_2C-, trifluorometilo, F_2HC-O-, ciclopropil-H_2C-O-, benciloxi y HO-$C(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),
donde $\mathbf{R^4}$ se selecciona del grupo **R4h**, que consiste en fluoro, cloro, -CN, metilo, ciclopropilo, metoxi, F_2HC-, H_3C-F_2C-, trifluorometilo y F_2HC-O-;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),
donde $\mathbf{R^4}$ se selecciona del grupo **R4j**, que consiste en fluoro, cloro, metilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (**I**),
donde $\mathbf{R^4}$ se selecciona del grupo **R4k**, que consiste en fluoro, cloro, metoxi y trifluorometilo;
y los sustituyentes **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

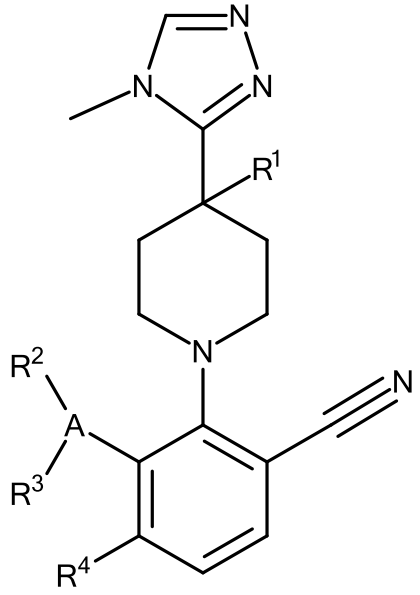
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-a**)



(**I-a**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

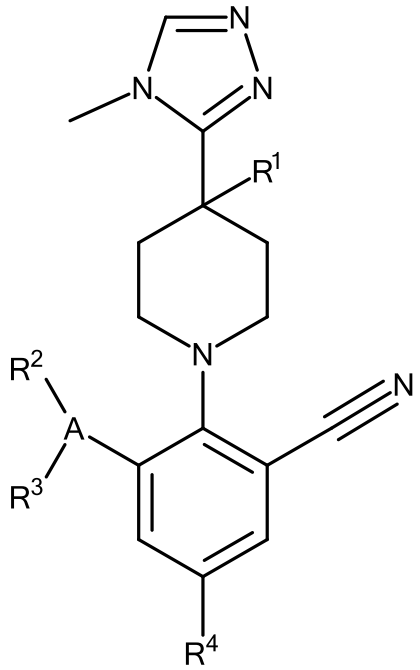
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-b**)



(**I-b**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

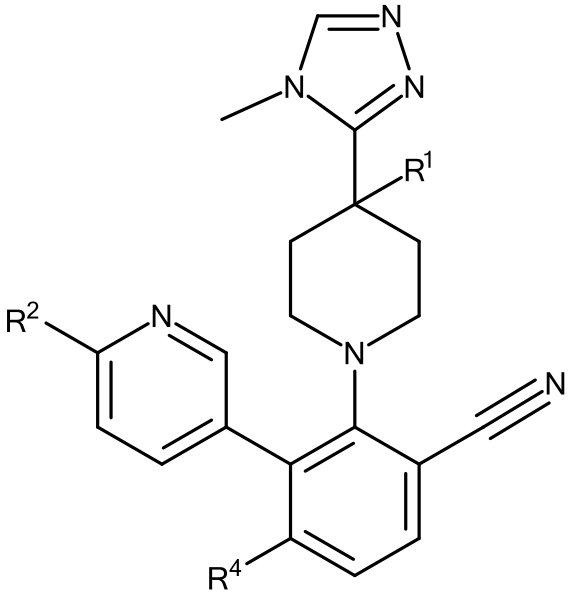
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-c**)



(**I-c**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

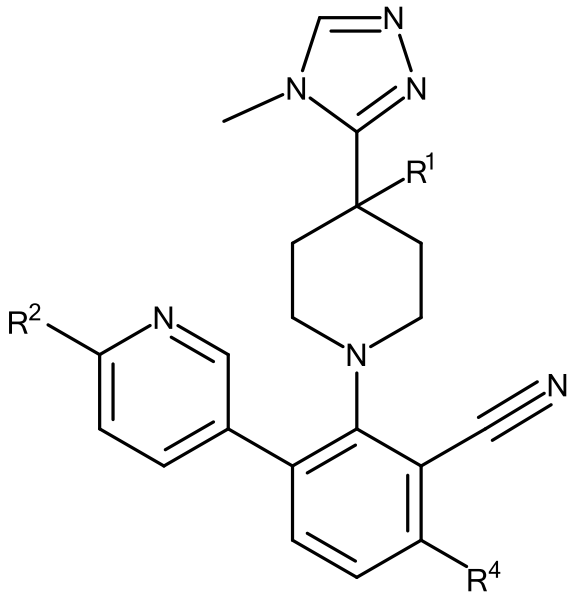
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-d**)



(**I-d**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

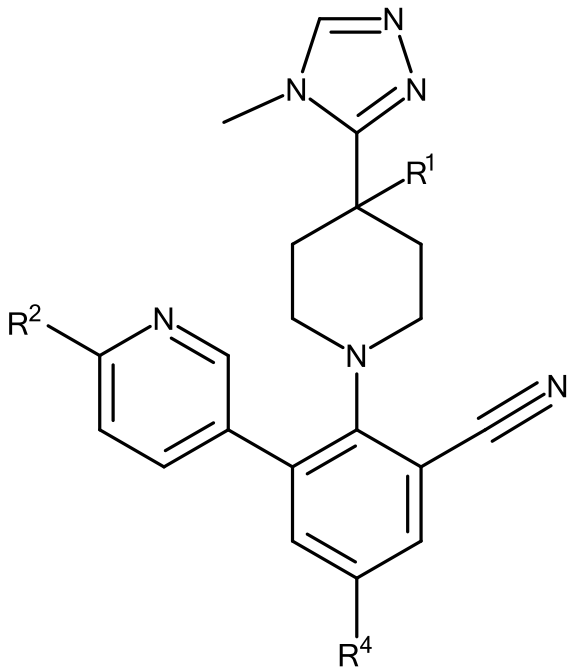
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-e**)



(**I-e**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

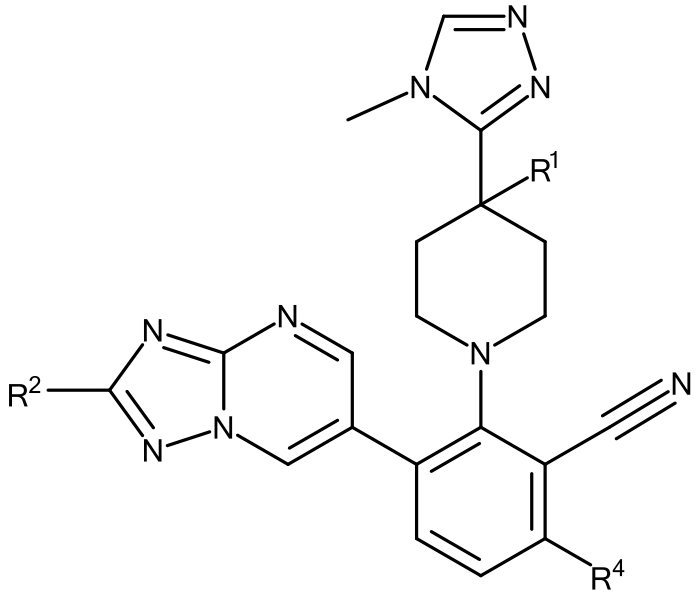
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-f**)



(**I-f**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

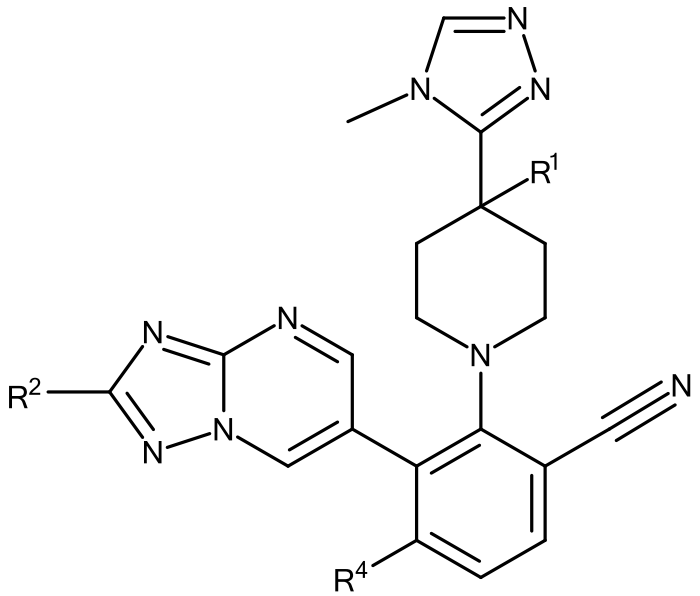
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-g**)



(**I-g**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

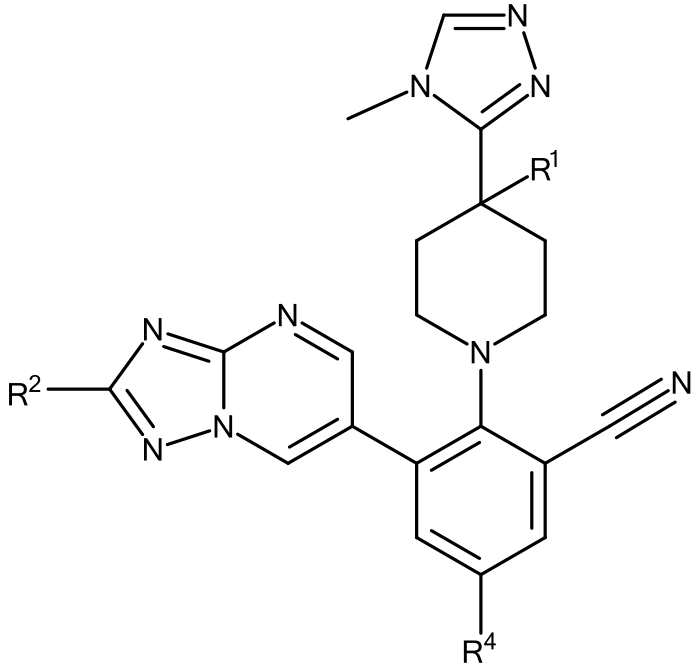
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-h**)



(**I-h**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

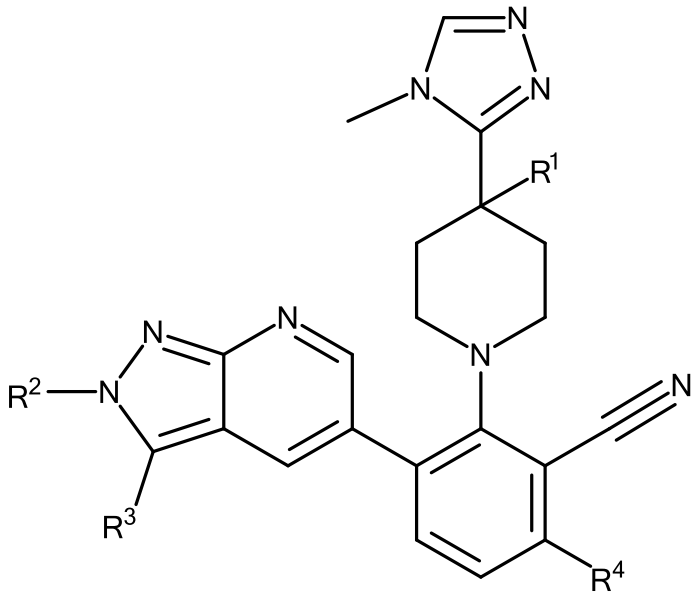
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-j**)



(**I-j**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

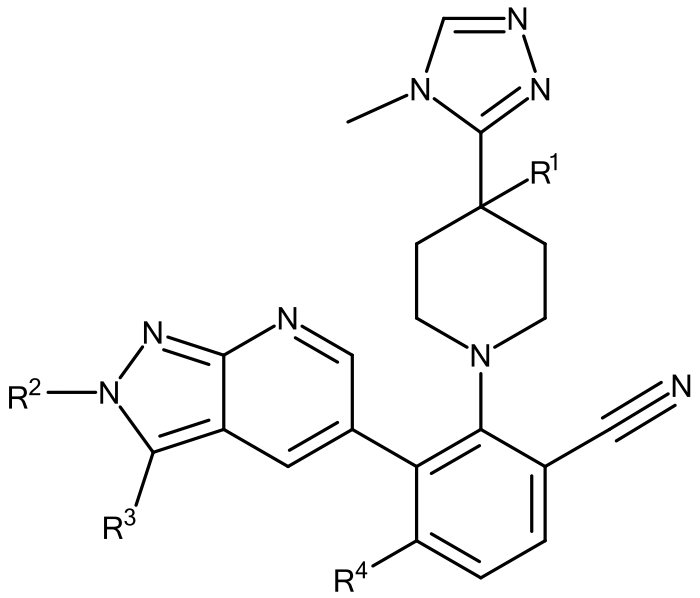
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-k**)



(**I-k**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

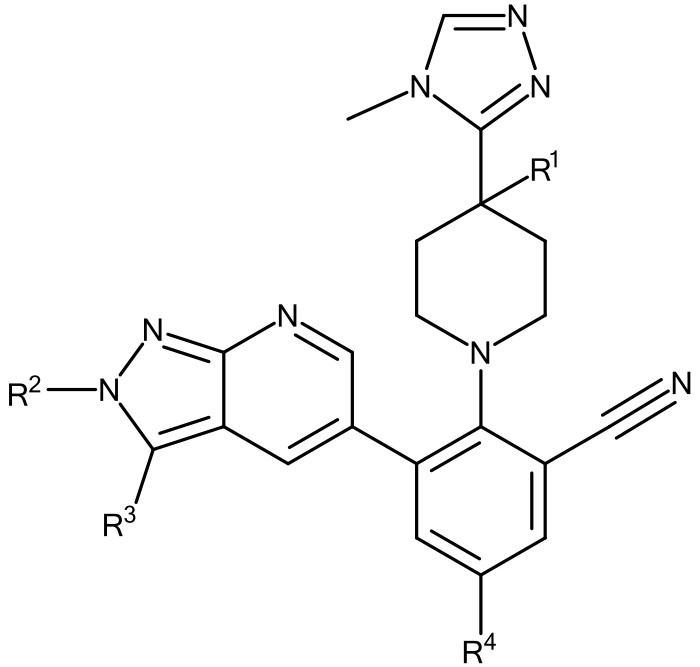
Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-m**)



(**I-m**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) precedente, de fórmula (**I-n**)



(**I-n**)

donde los sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ y $\mathbf{R^4}$ se definen como en cualquiera de las formas de realización precedentes.

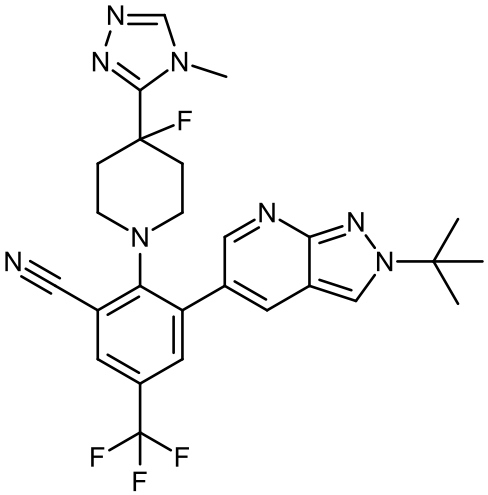
Otras formas de realización preferidas de los compuestos de fórmula (**I**) se proveen como formas de realización (EMB-1) a (EMB-10) en la siguiente Tabla 1, donde se aplican las definiciones precedentes de los sustituyentes.

Tabla 1: Otras formas de realización preferidas

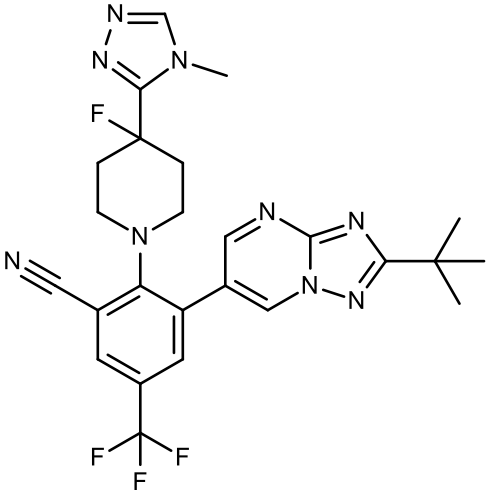
Forma de realización	**Sustituyente**					
	fórmula	**A**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
EMB-1	I-c	A2	F	R2c	R3c	R4e
EMB-2	I-c	A2	H	R2c	R3c	R4e
EMB-3	I-c	A4	H	R2c	R3c	R4e
EMB-4	I-c	A4	H	R2c	R3c	R4e
EMB-5	I-f	-	F	F	-	R4e
EMB-6	I-f	-	H	F	-	R4e
EMB-7	I-j	-	F	R2h	-	R4e
EMB-8	I-j	-	H	R2h	-	R4e
EMB-9	I-n	-	F	R2g	R3c	R4e
EMB-10	I-n	-	H	R2g	R3c	R4e

Por ejemplo, los compuestos de la forma de realización **EMB-1** tienen para **R^2** el grupo genérico **R2c** como se define precedentemente, en combinación con los otros grupos genéricos para los otros sustituyentes de la fórmula (**I**) como se define en la misma fila de la tabla. Lo mismo se aplica análogamente a las otras variables incorporadas en las fórmulas generales.

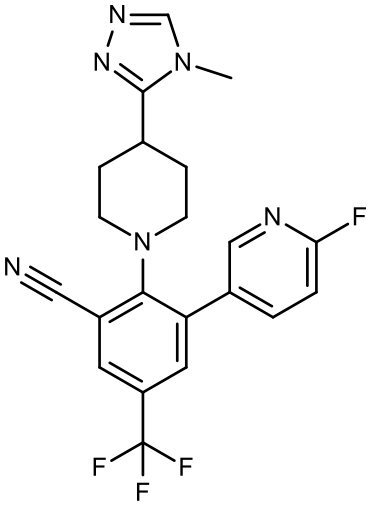
Se prefiere particularmente el compuesto de acuerdo con la fórmula (**I**) seleccionado del grupo que consiste en



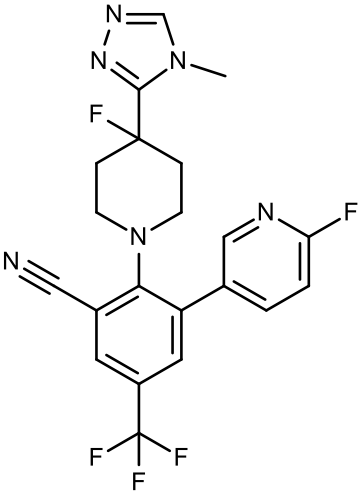
,



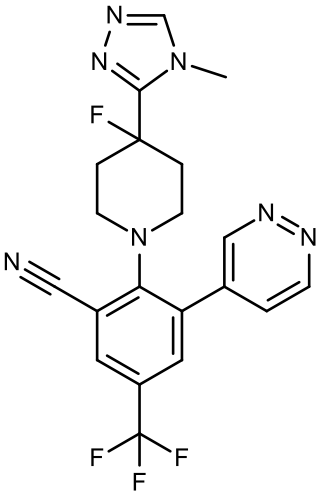
,



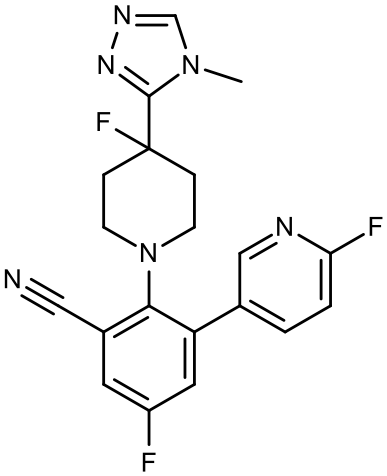
,



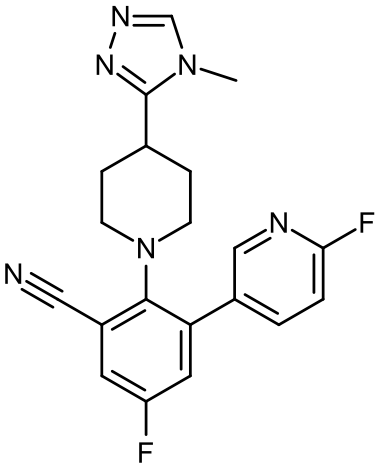
,



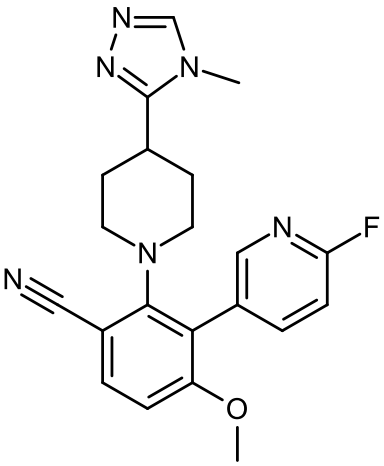
,



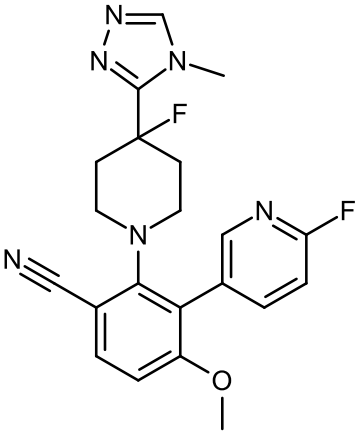
,



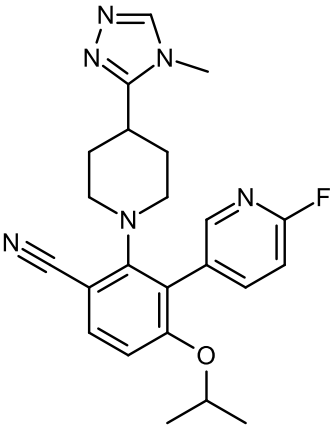
,



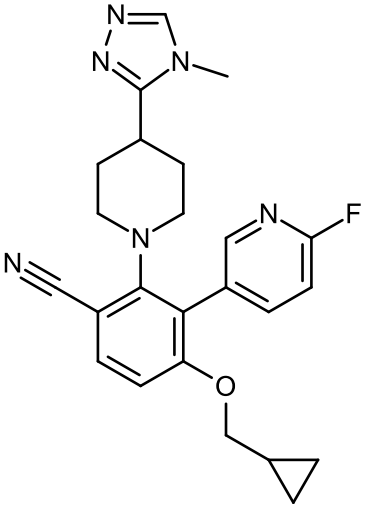
,



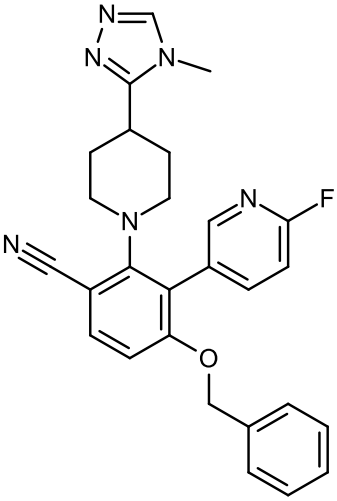
,



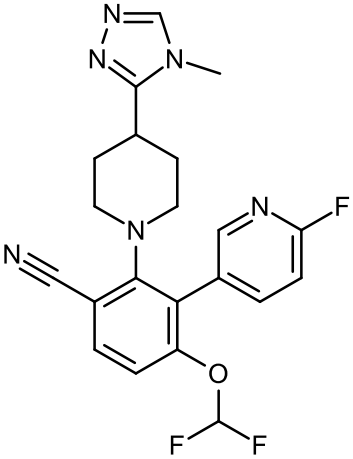
,



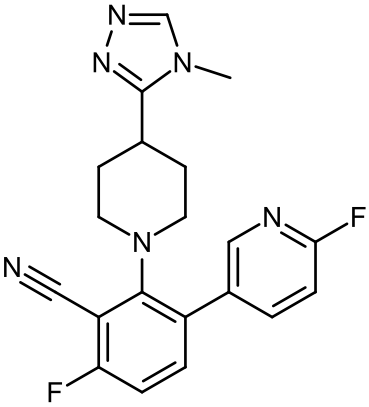
,



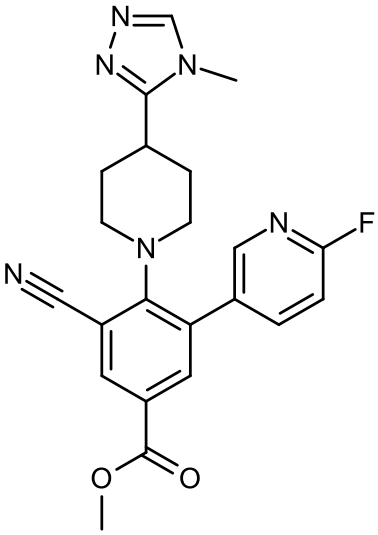
,



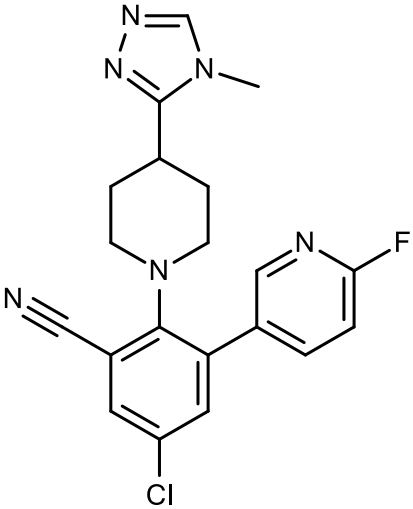
,



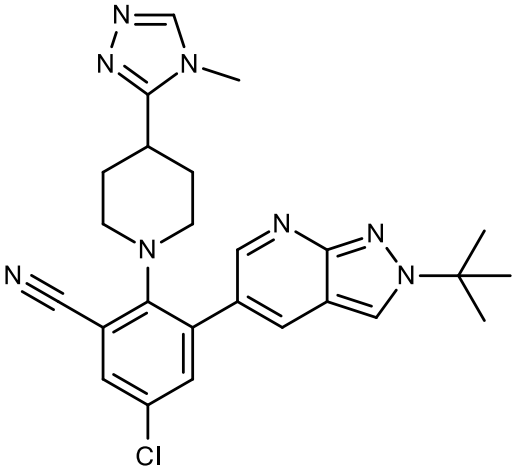
,



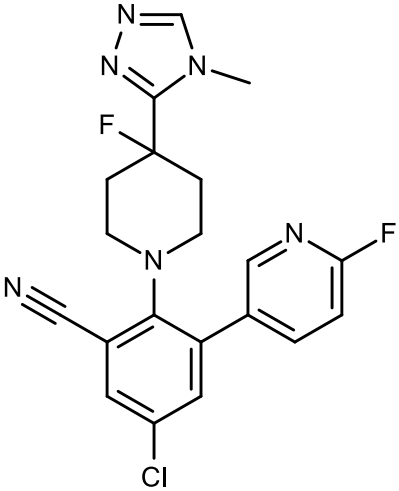
,



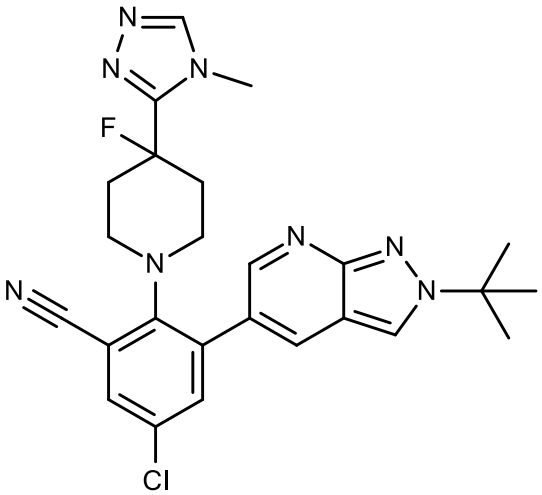
,



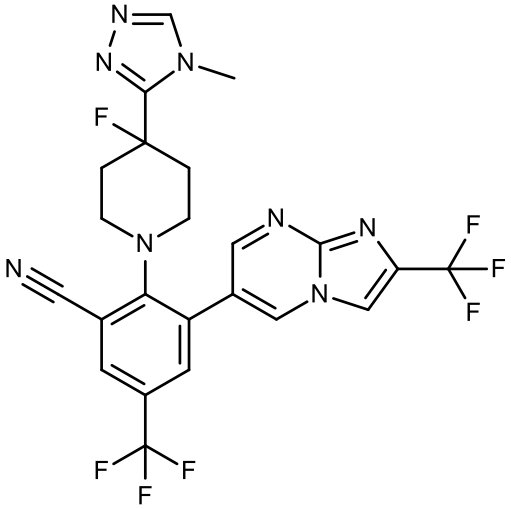
,



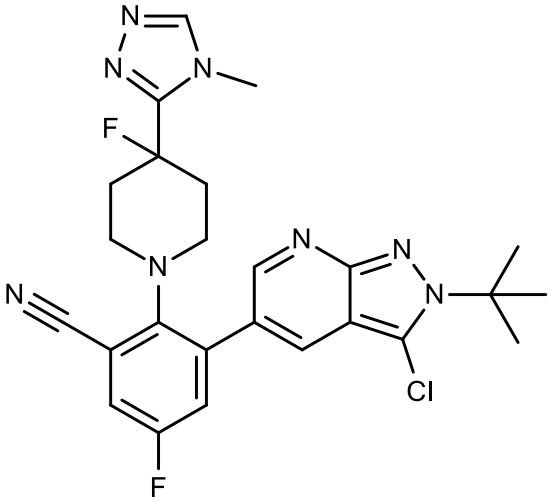
,



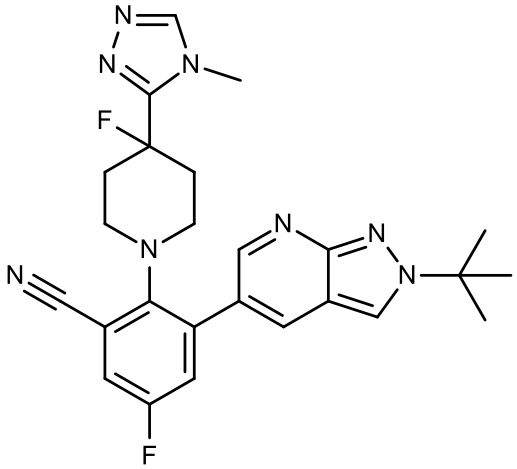
,



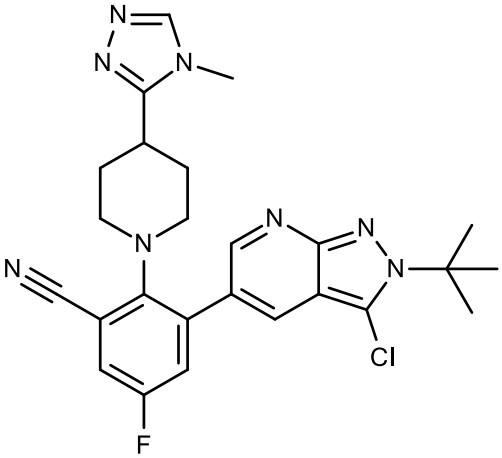
,



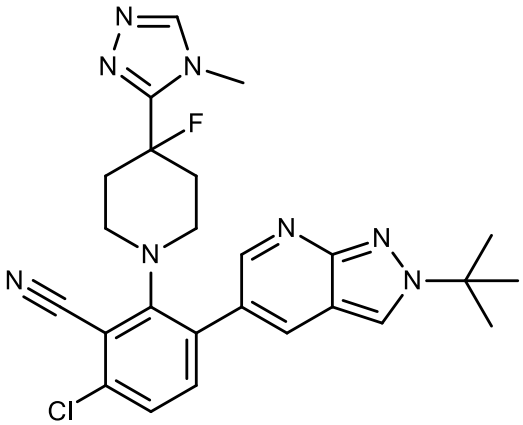
,



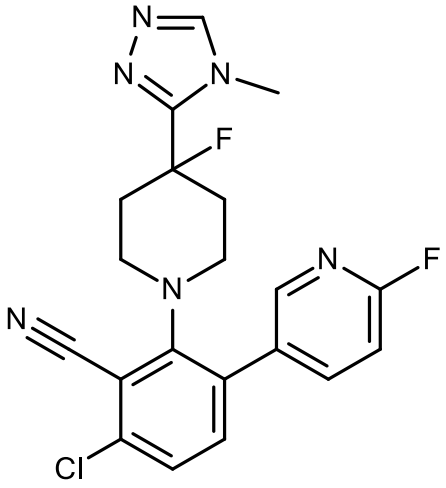
,



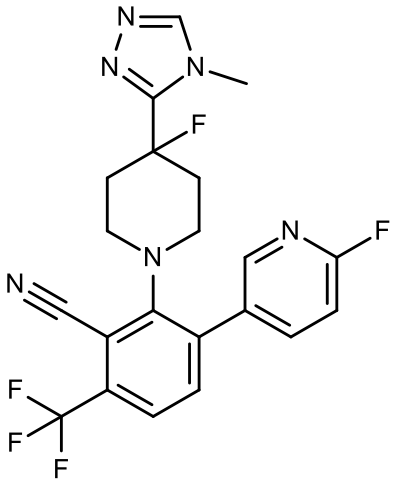
,



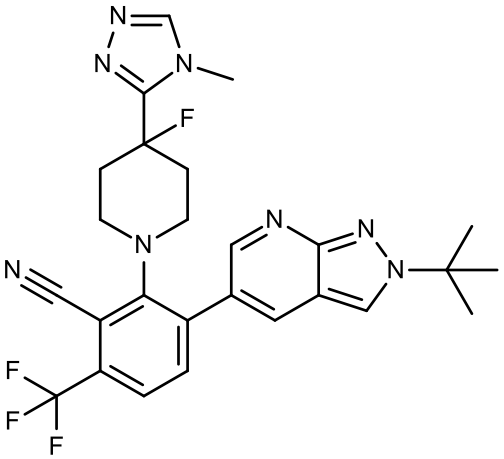
,



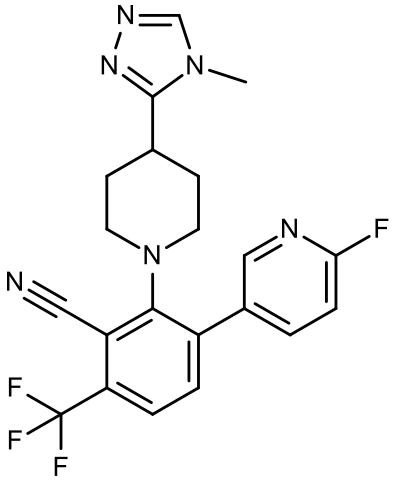
,



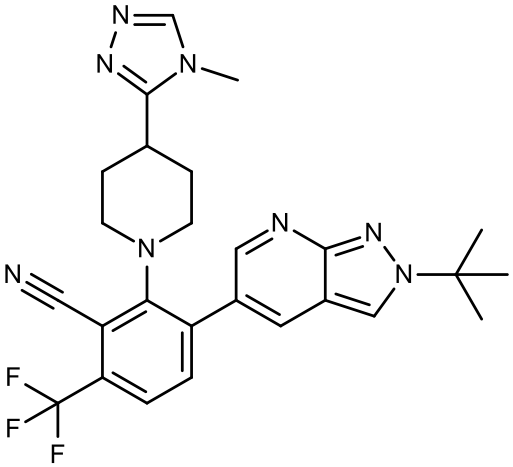
,



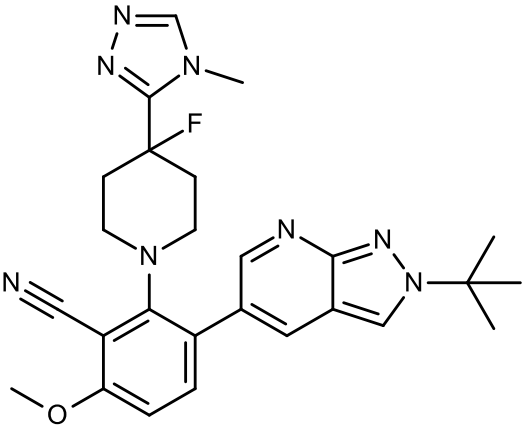
,



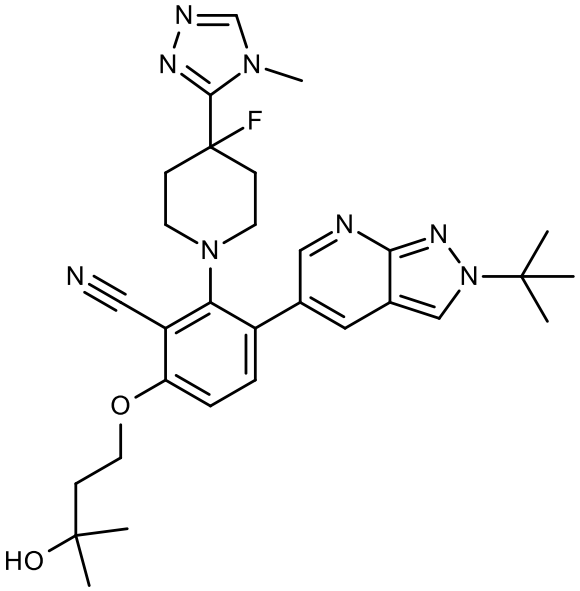
,



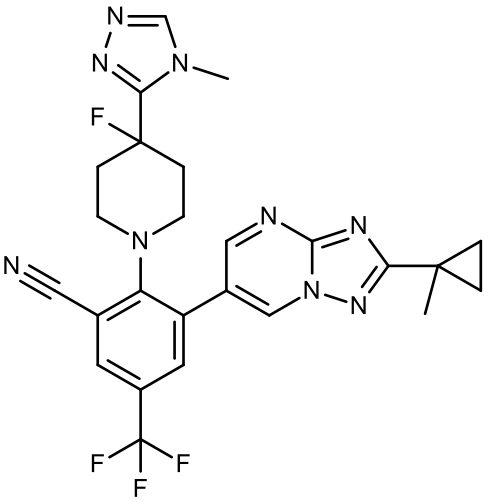
,



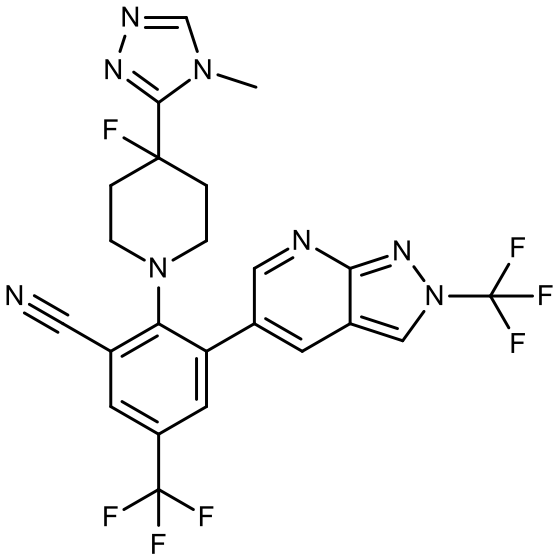
,



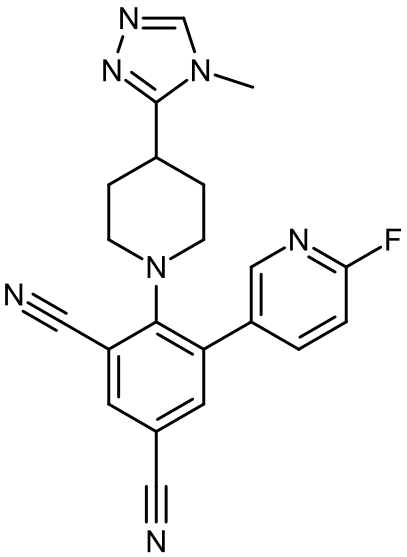
,



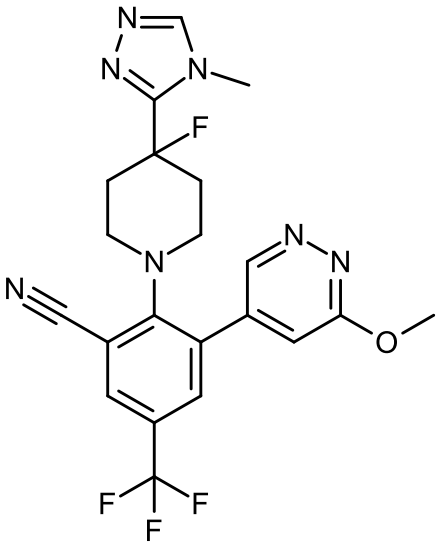
,



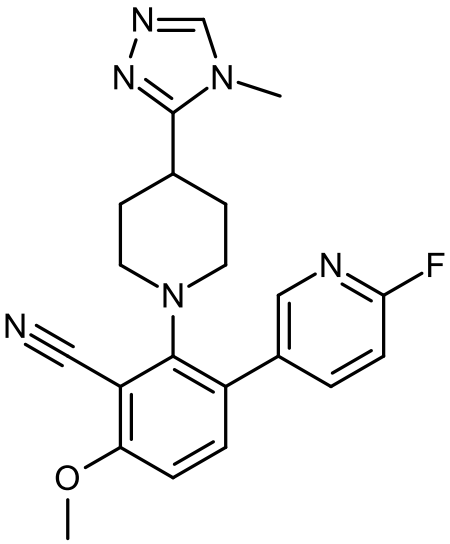
,



,



y



.

Se prefiere particularmente el compuesto de acuerdo con la fórmula (**I**) seleccionado del grupo que consiste en el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo 4, el ejemplo 5, el ejemplo 6, el ejemplo 7, el ejemplo 8, el ejemplo 9, el ejemplo 16, el ejemplo 18, el ejemplo 19, el ejemplo 22, el ejemplo 24, el ejemplo 25, el ejemplo 29, el ejemplo 31 y ejemplo 36 como se describe más adelante en la sección de EJEMPLOS.

Se prefiere particularmente el compuesto de acuerdo con la fórmula (**I**) seleccionado del grupo que consiste en el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 4, el ejemplo 7, el ejemplo 16, el ejemplo 18, el ejemplo 19, el ejemplo 25, el ejemplo 31 y ejemplo 36 como se describe más adelante en la sección de EJEMPLOS.

Se prefiere particularmente el compuesto de acuerdo con la fórmula (**I**) seleccionado del grupo que consiste en el ejemplo 1, el ejemplo 4, el ejemplo 7, el ejemplo 16 y ejemplo 18 como se describe más adelante en la sección de EJEMPLOS.

La presente invención provee derivados novedosos de fenilpiperidina de fórmula (**I**) que son inhibidores de QPCT/L sorprendentemente potentes.

Otro aspecto de la invención se relaciona con los compuestos de acuerdo con la fórmula (**I**) como inhibidores sorprendentemente potentes de QPCT/L en células relevantes, de manera no limitante, para enfermedades pulmonares o cáncer.

Otro aspecto de la invención se relaciona con los compuestos de acuerdo con la fórmula (**I**) como inhibidores de QPCT/L celular sorprendentemente potentes que tienen una permeabilidad de membrana apropiada y un eflujo *in vitro* bajo.

Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (**I**) opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula (**I**), para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos asociados con la inhibición de QPCT/L.

Otro aspecto de la invención se relaciona con procesos de fabricación de los compuestos de la presente invención.
Otros aspectos de la presente invención serán evidentes para las personas especialistas en la materia directamente a partir de la descripción precedente y siguiente y en los ejemplos.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES USADAS

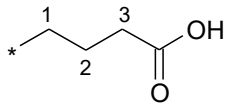
Definiciones generales

Los términos no definidos específicamente en la presente deben entenderse con el significado que les asignaría una persona especialista en la materia a la luz de la divulgación y del contexto. Como se los usa en la memoria descriptiva, sin embargo, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados y se aplican las siguientes convenciones.

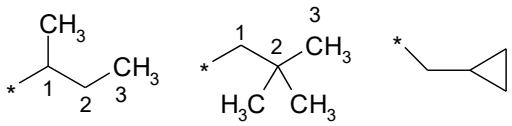
En los grupos, radicales, o unidades definidos más adelante, la cantidad de átomos de carbono usualmente se especifica precedentemente al grupo, por ejemplo, C_{1-6}-alquilo significa un grupo o radical alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. En general, en los grupos como HO, H_2N, (O)S, $(O)_2S$, NC (ciano), HOOC, F_3C o similares, una persona especialista en la materia puede observar el punto de unión del radical a la molécula a partir de las valencias libres del propio grupo. Para grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo mencionado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-C_{1-3}-alquileno" significa un grupo arilo que está unido a un grupo C_{1-3}-alquilo, donde el último está unido a la estructura central o al grupo al cual está unido el sustituyente.

Cuando un compuesto de la presente invención se ilustra con un nombre químico y una fórmula, en caso de existir alguna discrepancia prevalece la fórmula. Puede usarse un aste-

risco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la estructura central de la molécula como se define.
La numeración de los átomos de un sustituyente comienza en el átomo más cercano a la estructura central o al grupo al que está unido el sustituyente.
Por ejemplo, el término "grupo 3-carboxipropilo " representa el siguiente sustituyente:



donde el grupo carboxi se une al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos grupo "1-metilpropilo-", "2,2-dimetilpropilo-" o "ciclopropilmetilo-" representan los siguientes grupos:



Puede usarse un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la estructura central de la molécula como se define.
El término "sustituido" como se lo utiliza en la presente significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo designado se reemplazan por un grupo seleccionado entre un grupo definido de sustituyentes, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. De la misma manera, el término “sustituido” puede usarse en relación a una unidad química en lugar de un átomo individual, por ejemplo “alquilo sustituido”, “arilo sustituido” o similares.
Salvo que se indique lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químico dado o comprende tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos (por ejemplo enantiómeros, diasterómeros, isómeros E/Z etc.) y racematos del mismo, así como también mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diasterómeros, o mezclas de cualquiera de las formas mencionadas precedentemente donde existen dichos isómeros y enantiómeros, así como también solvatos del mismo, como por ejemplo hidratos.

Salvo que se indique lo contrario, “sales farmacéuticamente aceptables” como se define en mayor detalle más adelante, también comprende solvatos del mismo como por ejemplo hidratos.

En general, pueden obtenerse estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con principios sintéticos conocidos por las personas especialistas en la materia, por ejemplo por separación de las mezclas correspondientes, usando materiales de partida estereoquímicamente puros y/o por síntesis estereoselectiva. En la especialidad se conoce cómo preparar formas ópticamente activas, como por ejemplo por resolución de formas racémicas o por síntesis, por ejemplo comenzando a partir de materiales de partida ópticamente activos y/o usando reactivos quirales.

Los compuestos o intermediarios enantioméricamente puros de esta invención pueden prepararse por síntesis asimétrica, por ejemplo por preparación y separación consecutiva de los compuestos o intermediarios diasteroméricos apropiados, que pueden separarse por métodos conocidos (por ejemplo por separación cromatográfica o cristalización) y/o usando reactivos quirales, como por ejemplo materiales de partida quirales, catalizadores quirales o sustancias auxiliares quirales.

Las personas especialistas en la materia saben cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, como por ejemplo por separación cromatográfica de las mezclas racémicas correspondientes en fases estacionarias quirales; o por resolución de una mezcla racémica usando un agente de resolución apropiado, por ejemplo por medio de formación de sales diasteroméricas del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, resolución consecutiva de las sales y liberación del compuesto deseado de la sal; o por derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, separación consecutiva de diasterómeros y eliminación del grupo auxiliar quiral; o por resolución cinética de un racemato (por ejemplo por resolución enzimática); por cristalización enantioselectiva a partir de un conglomerado de cristales enantiomorfos bajo condiciones adecuadas; o por cristalización (fraccionada) a partir de un solvente adecuado en presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente en relación a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de administración que son, según un criterio médico sólido, adecuados para usarse en contacto con los tejidos de humanos si presentar una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, presentando una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en la presente, "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a derivados de los compuestos divulgados donde el compuesto original se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de manera no limitante, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como por ejemplo aminas; sales de bases alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como por ejemplo ácidos carboxílicos; y similares.

Por ejemplo, dichas sales incluyen sales de ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metil-bencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico. Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con cationes a partir de amoníaco, L-arginina, calcio, 2,2'-iminobisetanol, L-lisina, magnesio, *N*-metil-D-glucamina , potasio, sodio y tris(hidroximetil)-aminometano.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una unidad básica o ácida por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como por ejemplo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de ácidos diferentes a los mencionados precedentemente que son útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo sales trifluoroacetato,) también forman parte de la invención.

El término halógeno denota flúor, cloro, bromo y iodo.

El término "C_{1-n}-alquilo", donde n es un entero seleccionado entre 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente 4, 5, o 6, solo en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarbonado acíclico, saturado, ramificado o lineal con entre 1 y n átomos de C. Por ejemplo, el término C_{1-5}-alquilo abarca los radicales H_3C-, H_3C-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-, H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$- y H_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-.

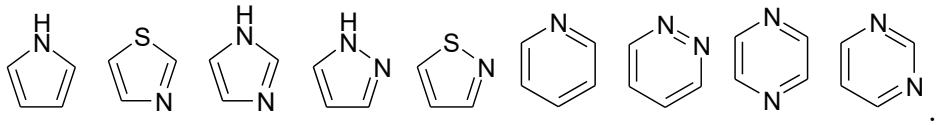
El término "C_{2-m}-alquinilo" se usa para un grupo "C_{2-m}-alquilo" donde m es un entero seleccionado entre 3, 4, 5 o 6, preferiblemente 4, 5 o 6, donde al menos dos átomos de carbono de dicho grupo se unen entre sí por medio de un enlace triple.

El término "C_{3-k}-cicloalquilo", donde k es un entero seleccionado entre 3, 4, 5, 7 o 8, preferiblemente 4, 5 o 6, solo en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, no ramificado con entre 3 y k átomos de C. Por ejemplo el término C_{3-7}-cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

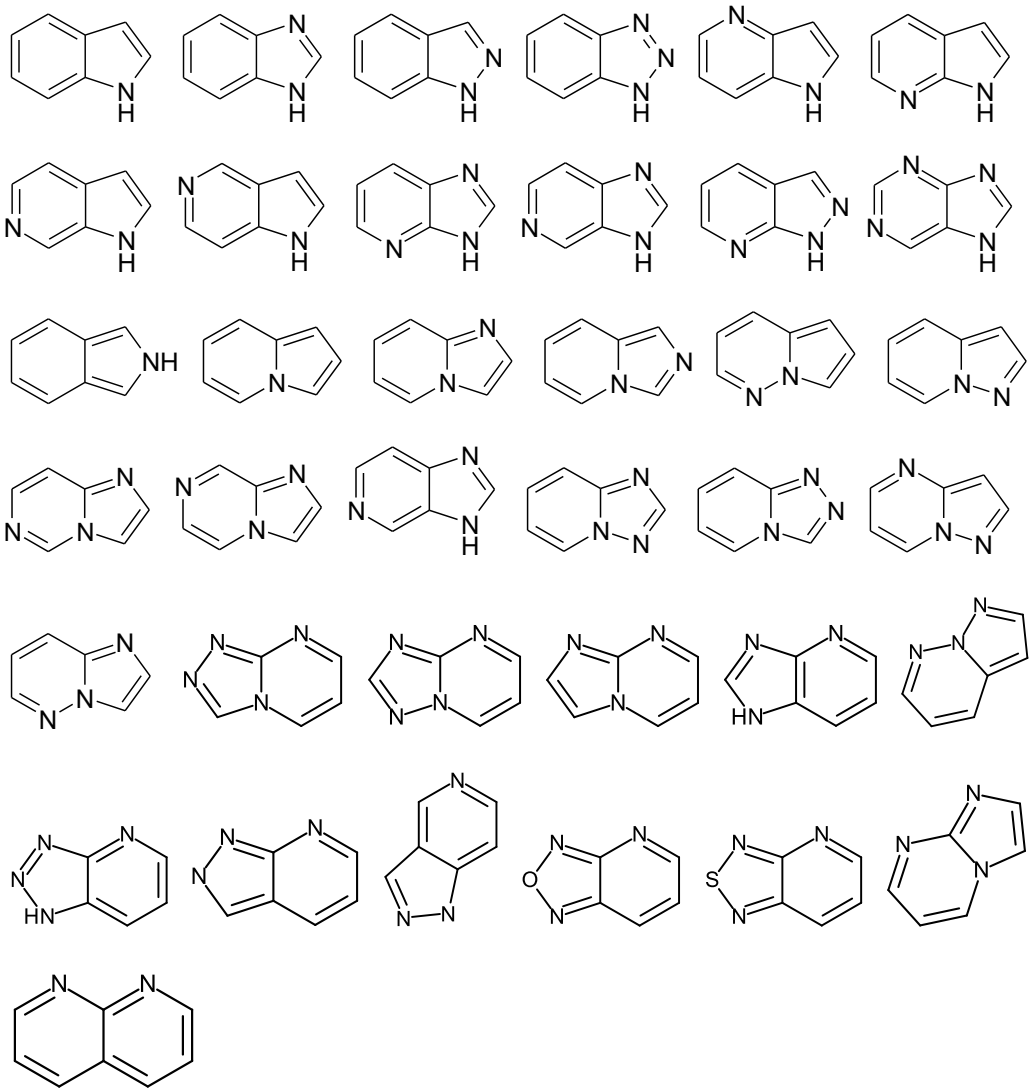
El término "halo" incorporado a un grupo "alquilo", "alquileno" o "cicloalquilo" (saturado o insaturado) define un grupo alquilo, alquileno o cicloalquilo donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, prefiriéndose particularmente flúor. Los ejemplos incluyen: H_2FC-, HF_2C-, F_3C-.

El término "anillo mono-heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que consiste en 5 a 6 átomos del anillo.

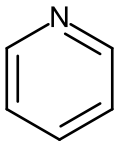
El término "anillo mono-heteroarilo" incluye todas las formas isoméricas posibles.
De este modo, el término "anillo mono-heteroarilo" incluye las siguientes estructuras de ejemplo (no ilustradas como radicales ya que cada forma se une opcionalmente a través de un enlace covalente a cualquier átomo mientras se mantengan las valencias apropiadas):



El término "anillo heteroarilo bicíclico fusionado" significa un sistema de anillos aromáticos bicíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que consiste en 9 a 10 átomos del anillo. El término "anillo heteroarilo bicíclico fusionado" incluye todas las formas isoméricas posibles. De este modo, el término "anillo heteroarilo bicíclico" incluye las siguientes estructuras de ejemplo (no ilustradas como radicales ya que cada forma se une opcionalmente a través de un enlace covalente a cualquier átomo mientras se mantengan las valencias apropiadas):

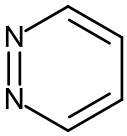


El término piridilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



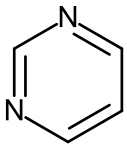
.

El término piridazinilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



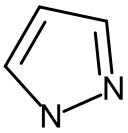
.

El término pirimidilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



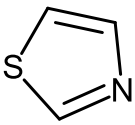
.

El término pirazolilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



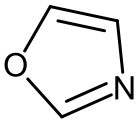
.

El término tiazolilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



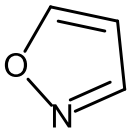
.

El término oxazolilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



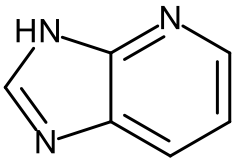
.

El término isoxazolilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



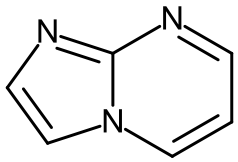
.

El término 3H-imidazo[4,5-b]piridilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



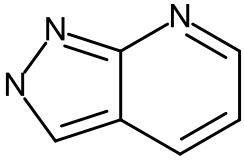
.

El término imidazo[1,2-a]pirimidinilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



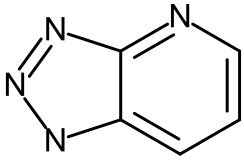
.

El término 2H-pirazolo[3,4-b]piridilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



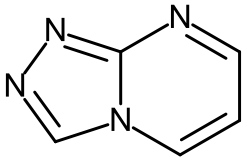
.

El término 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



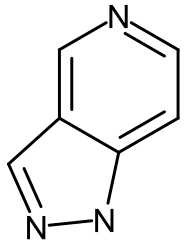
.

El término [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



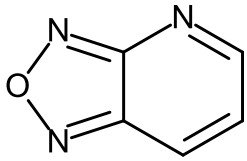
.

El término 1H-pirazolo[4,3-c]piridilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



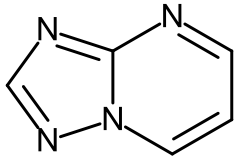
.

El término [1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



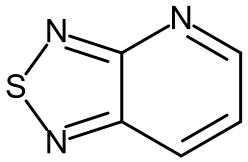
.

El término [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



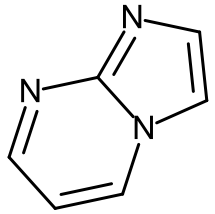
.

El término [1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



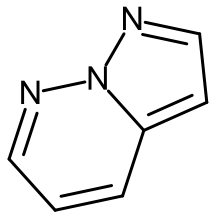
.

El término imidazo[1,2-a]pirimidinilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



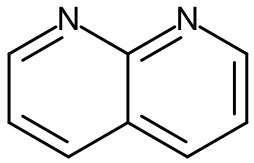
.

El término pirazolo[1,5-b]piridazinilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



.

El término 1,8-naftiridinilo hace referencia al radical del siguiente anillo:



.

Diversos términos provistos precedentemente pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo, y en cada caso tienen uno de los significados provistos precedentemente, independientemente entre sí.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Evaluación de actividad inhibitoria de QPCT y QPCTL

Ensayo A: Ensayo Bioquímico de Actividad de QPCT y QPCTL

La actividad de los compuestos de la invención puede demostrarse usando el siguiente ensayo bioquímico de actividad enzimática:

La conversión dependiente de QPCT o QPCTL de glutamina N-terminal a piroglutamato en CD47 se monitoreó por MALDI-TOF MS. Los compuestos de ensayo se disolvieron en

DMSO 100 % y se realizaron diluciones seriadas en placas microtituladoras traslúcidas de 1536 pocillos. La reacciones enzimáticas se llevaron a cabo en amortiguador de ensayo que contenía Tris pH 7,5 20 mM, TCEP 0,1 mM, BSA 0,01%, y Tween20 0,001%. Se agregaron 2,5 µL de enzima QPCTL o QPCT (Origine #TP700028) concentrada 2x (interno) en amortiguador de ensayo (concentración final 0,5 nM, columnas 1-23) o sólo amortiguador de ensayo (columna 24) en cada pocillo. Las placas se incubaron durante 10 min en una incubadora humidificada a 24°C. Luego se agregó 2,5 µL de CD47 sustrato péptido sustituto (^{19}QLLFNKTKSVEFTFC^{33}) a cada pocillo (concentración final: 10 µM para QPCTL / 20 µM para QPCT). Las placas se mezclaron durante 30 s a 1000 rpm y luego se incubaron durante 40 min en una incubadora humidificada a 24°C. Después de la incubación, la reacción enzimática se detuvo agregando 1 µL de una mezcla que contenía el péptido estándar interno marcado con isótopo estable ^{19}[Pyr]LLFN(K)TKSVEFTFC^{33} (concentración final 4,0 µM) así como también SEN177 (concentración final 10 µM). Las placas se sellaron con una película adhesiva, se mezcló durante 30 s a 1000 rpm y se almacenó a temperatura ambiente hasta la preparación de las placas MALDI diana. Las placas MALDI diana se prepararon como se describe precedentemente. Los espectros de masa se registraron con un instrumento RapifleX MALDI-TOF/TOF monitoreando las señales del producto (^{19}[Pyr]LLFNKTKSVEFTFC^{33}, m/z 1,787,9037) así como también el péptido estándar interno (^{19}[Pyr]LLFN(K)TKSVEFTFC^{33}, m/z 1,795,9179). La actividad de QPCT o QPCTL se monitoreó calculando la relación entre las señales de producto y estándar interno, luego normalizando a controles alto (100% de actividad) y bajo (0% de actividad). La determinación de la potencia del compuesto se realizó ajustando los datos de dosis-efecto a una ecuación logística de cuatro parámetros.

Tabla 2: Datos biológicos para compuestos de la invención obtenidos en el Ensayo A.

Ejemplo	**Inhibición de QPCTL: IC_{50} [nM]**	**Inhibición de QPCT: IC_{50} [nM]**
1	1	1
2	2	1
3	3	12
4	2	4
5	2	3

6	3	4
7	2	10
8	1	3
9	1	1
10	1	1
11	1	2
12	1	1
13	2	2
14	2	11
15	3	12
16	2	8
17	1	1
18	2	4
19	1	1
20	1	4
21	5	25
22	1	1
23	21	14
24	2	1
25	2	1
26	1	1
27	1	1
28	2	2
29	1	2
30	1	1
31	1	4
32	2	2
33	1	1
34	1	0
35	1	2
36	1	1

Tabla 3: Datos biológicos para compuestos del arte anterior obtenidos en el Ensayo A.

Compuesto del arte anterior	Referencia	Inhibición de QPCTL: IC_{50} [nM]	Inhibición de QPCT: IC_{50} [nM]
SEN177	J-S, NCB 2015; P, JBIC 2018	17	79
SEN180	J-S, NCB 2015	39	176
1094	WO 2018/178384	111	1707
1095	WO 2018/178384	13	260
3	WO 2022/086920	52	482
3 alternativo	WO 2022/086920	837	4691
6	WO 2022/086920	1	1
21	CN 114874186	5493	1398
23	CN 114874186	4772	1845

Ensayo B: Ensayo de señalización de SIRPα (usando células Raji o A549)

La actividad de los compuestos de la invención puede demostrarse usando el siguiente ensayo de señalización de SIRPα que mide la activación de SIRPα inducida por CD47 presentado por interacción célula a célula. Se usan independientemente dos tipos celulares: la línea celular Raji (línea celular humana similar a linfoblasto derivada de linfocitos B de un paciente de linfoma de Burkitt en 1963) y células A549 (células epiteliales basales alveolares humanas de adenocarcinoma).

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO 100 % y se realizaron diluciones seriadas en una placa microtituladora de cultivo celular blanca de 384 pocillos (PerkinElmer #60076780 en el caso del ensayo con Raji; placas recubiertas con PDL Greiner #781945 en el caso del ensayo con A549). Se agregaron 5000 células Raji (ATCC #CC86) o 5000 células A549 (ATCC #CCL-185) en reactivo para placa AssayComplete 30 (DiscoverX 93-0563R30B) en cada pocillo. La placa de ensayo se incubó durante 48 h a 37 °C, 95% de humedad y 5 % de CO_2. Se agregaron 15000 células reporteras (Jurkat PathHunter SIRPαV1, DiscoverX #93-1135C19) en cada pocillo, y la placa se incubó durante 5 h a 37 °C, 95 % de humedad y 5 % de CO_2. El reactivo de ensayo biológico 1 del kit de detección de ensayo biológico PathHunter (DiscoverX 93-0001) se agregó en cada pocillo de la placa

usando una pipeta multicanal y luego se incubó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se agregó el reactivo de ensayo biológico 2 y se incubó durante 60 min a temperatura ambiente (incubación en la oscuridad).

El análisis de los datos se llevó a cabo usando la señal de luminiscencia generada por beta-galactosidasa en la línea celular reportera PathHunter. La medición de luminiscencia se realizó usando un lector Pherastar multimodo. Las curvas de dosis-efecto y los datos de IC_{50} se calcularon con una fórmula de dosis-efecto sigmoidea de 4 parámetros.

Tabla 4: Datos biológicos para compuestos de la invención obtenidos en el Ensayo B.

Ejemplo	**Inhibición de señalización de SIRPα inducida por células Raji: IC_{50} [nM]**	**Inhibición de señalización de SIRPα inducida por células A549: IC_{50} [nM]**
1	5	11
2	14	7
3	19	12
4	17	12
5	19	21
6	47	16
7	48	18
8	44	11
9	35	6
10	52	9
11	44	43
12	20	14
13	96	27
14	124	24
15	312	218
16	30	18
17	17	5
18	36	24

19	9	9
20	102	24
21	324	280
22	17	39
23	278	145
24	16	13
25	23	10
26	16	8
27	19	7
28	93	12
29	78	19
30	19	8
31	77	19
32	70	36
33	20	11
34	36	73
35	16	6
36	8	9

Tabla 5: Datos biológicos para compuestos del arte anterior obtenidos en el Ensayo B.

Compuesto del arte anterior	**Referencia**	**Inhibición de señalización de SIRPα inducida por células Raji: IC_{50} [nM]**	**Inhibición de señalización de SIRPα inducida por células A549: IC_{50} [nM]**
SEN177	J-S, NCB 2015; P, JBIC 2018	1365	214
SEN180	J-S, NCB 2015	2973	868
1094	WO 2018/178384	3240	3059
1095	WO 2018/178384	2203	161
3	WO 2022/086920	2736	921
3 alternativo	WO 2022/086920	>10000	>10000

6	WO 2022/086920	8	12
21	CN 114874186	>10000	>10000
23	CN 114874186	>10000	>10000

Evaluación de permeabilidad

Ensayo C: Permeabilidad en células CACO-2 señalización

Se siembran células caco-2 (1 - 2 x 10^5 células/1 cm^2 de área) sobre insertos con filtro (filtros de policarbonato o PET Costar Transwell, tamaño de poro 0,4 µm) y se cultiva (DMEM) durante 10 a 25 días.

Los compuestos se disuelven en un solvente apropiado (como DMSO, soluciones madre 1 - 20 mM). Las soluciones madre se diluyen con amortiguador HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, $MgSO_4$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $NaHCO_3$ 4,17 mM, Na_2HPO_4 x $7H_2O$ 1,19 mM, $NaH_2PO_4xH_2O$ 0,41 mM, HEPES 15 mM, glucosa 20 mM, BSA 0,25%, pH 7,2) para preparar las soluciones de transporte (0,1 - 300 µM del compuesto, DMSO final <= 0,5 %). Las soluciones de transporte (TL) se aplican al lado donante apical o basolateral para medir la permeabilidad A-B o B-A (3 réplicas por filtro), respectivamente. Las muestras se recogen del donante al inicio y al final del experimento y en varios intervalos de tiempo durante hasta 2 horas también del lado receptor para la medición de concentración por HPLC-MS/MS o recuento de centelleo. Los volúmenes de receptor muestreados se reemplazan por nueva solución de receptor.

Relación de eflujo (ER) = permeabilidad B-A / permeabilidad A-B

Tabla 7: Datos biológicos para compuestos de la invención obtenidos en el Ensayo C.

Ejemplo	**Permeabilidad A-B [10^{-6} cm/s]**	**Relación de eflujo**
1	25,0	3,2
2	8,9	6,9
3	9,0	10,4
4	40,5	1,3
5	3,3	10,3
6	44,0	1,6
7	24,0	2,1

8	8,5	4,4
9	28,0	1,9
10	30,0	2,4
11	28,0	3,2
12	19,0	2,6
13	9,1	3,6
14	9,6	6,7
15	5,3	9,2
16	23,0	3,3
17	2,5	21,2
18	66,0	1,0
19	18,0	4,5
20	5,6	12,5
21	1,1	39,1
22	2,1	10,5
23	13,0	4,3
24	46,0	1,7
25	7,5	9,7
26	14,0	3,9
27	2,2	19,1
28	34,0	1,7
29	53,0	1,4
30	1,7	22,9
31	22,0	3,5
32	0,2	145,8
33	0,8	51,9
34	-	-
35	4,8	17,1
36	5,7	6,7

Tabla 8: Datos biológicos para compuestos del arte anterior obtenidos en el Ensayo C.

Compuesto del arte anterior	Referencia	Permeabilidad A-B	Relación de eflujo
SEN177	J-S, NCB 2015; P, JBIC 2018	11,0	3,3
SEN180	J-S, NCB 2015	4,2	7,1
1094	WO 2018/178384	73	1,0
1095	WO 2018/178384	68	0,5
3	WO 2022/086920	93,0	0,8
3 alternativo	WO 2022/086920	97,0	0,7
6	WO 2022/086920	0,2	65,0
21	CN 114874186	0,7	27,3
23	CN 114874186	3,5	17,6

Evaluación de Depuración Microsomal

Depuración microsomal:

La degradación metabólica del compuesto de ensayo se evaluó a 37 °C con microsomas de hígado de distintas especies combinados. El volumen de incubación final de 60 µl por punto de tiempo contenía amortiguador TRIS pH 7,6 a temperatura ambiente (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM), proteina microsomal (1 mg/mL para humano y perro, 0,5 mg/mL para otras especies) y el compuesto de ensayo a una concentración final de 1 µM. Después de un breve período de preincubación a 37°C, las reacciones se iniciaron mediante la adición de beta-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida (NADPH, 1 mM), y se terminaron transfiriendo una alícuota al solvente a diferentes puntos de tiempo. Después de la centrifugación (10000 g, 5 min), se evaluó una alícuota del sobrenadante por LC-MS/MS para averiguar la cantidad de compuesto original. La vida media se determinó a partir de la pendiente del gráfico semilogarítmico del perfil concentración-tiempo.

La depuración intrínseca (CL_INTRINSIC) se calculó considerando la cantidad de proteína en la incubación:

CL_INTRINSIC [µl/min/mg de proteína] = (Ln 2 / (vida media [min] * contenido de proteína [mg/ml])) * 1000

CL_INTRINSIC_INVIVO [ml/min/kg] = (CL_INTRINSIC [µL/min/mg de proteína] x MPPGL [mg de proteína/g de hígado] x factor de hígado [g/kg de peso corporal]) / 1000

Qh [%] = CL [ml/min/kg] / flujo sanguíneo hepático [ml/min/kg])
Hepatocelularidad, humano: 120x10e6 células / g de hígado
Factor de hígado, humano: 25,7 g / kg de peso corporal
Flujo sanguíneo, humano: 21 ml/(min x kg)

Evaluación de Depuración por Hepatocito

Depuración por hepatocito

La degradación metabólica de un compuesto de ensayo se evalúa en una suspensión de hepatocitos humanos. Después de recuperarse de la criopreservación, los hepatocitos humanos se diluyen en medio Eagle modificado de Dulbecco (suplementado con 3,5 µg de glucagon/500 mL, 2,5 mg de insulina/500 mL, 3,75 mg de hidrocortisona/500 mL, 5% de suero humano) para obtener una densidad celular final de $1{,}0x10^6$ células/mL.

Después de una preincubación de 30 minutos en una incubadora de cultivo celular (37 °C, 10 % de CO_2), se agrega la solución del compuesto de ensayo a la suspensión de hepatocitos, para dar una concentración final de compuesto de ensayo de 1 µM y una concentración final de DMSO de 0,05 %.

La suspensión celular se incuba a 37 °C (incubadora de cultivo celular, agitador horizontal) y las muestras se retiran de la incubación después de 0, 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas. Las muestras se detienen con acetonitrilo (que contiene estándar interno) y se granula por centrifugación. El sobrenadante se transfiere a una placa 96-Deepwell, y se prepara para el análisis de disminución de compuesto original por HPLC-MS/MS.

El porcentaje de compuesto de ensayo restante se calcula usando la relación de área de pico (compuesto de ensayo/estándar interno) de cada punto de tiempo de incubación relativa a la relación del área de pico del punto de tiempo 0. Los datos transformados por log se grafican versus el tiempo de incubación, y el valor absoluto de la pendiente obtenida por análisis de regresión lineal se usa para estimar la vida media *in vitro* (T1/2).

La depuración intrínseca *in vitro* (CLint) se calcula a partir de T1/2 *in vitro* y se escala a la totalidad del hígado usando una hepatocelularidad de 120x106 células/g de hígado, un hígado humano por peso corporal de 25,7 g de hígado/kg, así como también parámetros de incubación *in vitro*, aplicando la siguiente ecuación:

CL_INTRINSIC_*IN VIVO* [mL/min/kg] = (CL_INTRINSIC [µL/min/106 células] x hepatocelularidad [106 células/g de hígado] x factor de hígado [g/kg de peso corporal]) / 1000

La depuración sanguínea hepática *in vivo* (CL) se predice de acuerdo con el modelo de hígado "bien agitado" considerando un flujo sanguíneo hepático promedio (QH) de 20,7 mL/min/kg:

CL [mL/min/kg] = CL_INTRINSIC_*IN VIVO* [mL/min/kg] x flujo sanguíneo hepático [mL/min/kg] / (CL_INTRINSIC_*IN VIVO* [mL/min/kg] + flujo sanguíneo hepático [mL/min/kg])

Los resultados se expresan como porcentaje de flujo sanguíneo hepático:

QH [%] = CL [mL/min/kg] / flujo sanguíneo hepático [mL/min/kg])

Evaluación de unión a proteína plasmática

Se usa la técnica de diálisis en equilibrio para determinar la unión fraccional in vitro aproximada de compuestos de ensayo a proteínas plasmáticas aplicando celdas de diálisis Dianorm Teflon (micro 0,2). Cada celda de diálisis consiste en una cámara donante y una receptora, separadas por una membrana semipermeable ultrafina con un límite de peso molecular de 5 kDa. Las soluciones madre para cada compuesto de ensayo se preparan en DMSO 1 mM y se realizan diluciones seriadas para obtener una concentración final de ensayo de 1 µM. Las soluciones de diálisis consecutivas se preparan en plasma (suplementado con NaEDTA como anticoagulante), y se administran alícuotas de 200 µl de solución de diálisis de compuesto de ensayo en plasma a la cámara donante (plasma). Se administran alícuotas de 200 µl de amortiguador de diálisis (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4, suplementado con hasta 4,7 % de dextrano) a la cámara de amortiguador (receptora). Se incuba durante 2 horas bajo rotación a 37°C para establecer el equilibrio.

Al final del período de diálisis, se transfieren alícuotas obtenidas de las cámaras donante y receptora, respectivamente, a los tubos de ensayo, y se procesa para análisis por HPLC-MS/MS. Las concentraciones de analito se cuantifican en alícuotas de muestras por HPLC-MS/MS contra curvas de calibración.

El porcentaje de unión se calcula usando la fórmula:

% de unión = (concentración plasmática – concentración en amortiguador / concentración plasmática) X 100

Evaluación de solubilidad

Se preparan soluciones saturadas en placas con pocillos (el formato depende del robot) agregando un volumen apropiado de un medio acuoso seleccionado (típicamente en el rango de 0,25 - 1,5 ml) en cada pocillo que contiene una cantidad conocida de una sustancia farmacológica sólida (típicamente en el rango de 0,5 - 5,0 mg). Los pocillos se agitan durante un período de tiempo predefinido (típicamente en el rango de 2 - 24 h) y luego se filtra usando membranas filtrantes apropiadas (típicamente filtros PTFE con 0,45 µm de tamaño de poro). La absorción en el filtro se evita desechando las primeras gotas de filtrado. La cantidad de sustancia farmacológica disuelta se determina por espectroscopía UV. Además, el pH de la solución acuosa saturada se mide usando un medidor de pH con un electrodo de vidrio.

Evaluación de Metabolismo en hepatocitos humanos *in vitro*

Se investiga la vía metabólica de un compuesto de ensayo usando hepatocitos humanos primarios en suspensión. Después de recuperarse de la criopreservación, los hepatocitos humanos se incuban en medio Eagle modificado de Dulbecco que contiene 5% de suero humano, suplementado con 3,5 µg de glucagon/500ml, 2,5mg de insulina/500ml y 3,75 mg de hidrocortisona/500ml.

Después de preincubar durante 30 min en una incubadora para cultivo celular (37°C, 10% de CO_2), la solución de compuesto de ensayo se agrega a la suspensión de hepatocito para obtener una densidad celular final de $1{,}0*10^6$ a $4{,}0*10^6$ células/ml (dependiendo de la tasa metabólica del compuesto observada con hepatocitos humanos primarios), a una concentración final de compuesto de ensayo de 10 µM, y una concentración final de DMSO de 0,05%.

Las células se incuban durante seis horas en una incubadora para cultivo celular sobre un agitador horizontal, y las muestras se retiran de la incubadora después de 0, 0,5, 1, 2, 4 o 6 horas, dependiendo de la tasa metabólica. Las muestras se detienen con acetonitrilo y se granula por centrifugación. El sobrenadante se transfiere a una placa 96-Deepwell, se evapora bajo nitrógeno y se suspende nuevamente antes del análisis biológico mediante cro-

matografía líquida-espectrometría de masa de alta resolución para identificar metabolitos putativos.
Las estructuras se asignan tentativamente en base a datos de transformadas de Fourier-Transform MS^n. Los metabolitos se informan como porcentajes de molécula original en incubación en hepatocito humano con un umbral de ≥ 4%.

Evaluación de características farmacocinéticas
El compuesto de ensayo se administra en forma intravenosa u oral a la especie de ensayo respectiva. Se realizan extracciones de muestras de sangre en distintos puntos de tiempo después de la aplicación del compuesto de ensayo, se anticoagula y se centrifuga.
La concentración de analitos, es decir el compuesto administrado y/o metabolitos, se cuantifica en las muestras de plasma. Los parámetros PK se calculan usando métodos no compartimentales. AUC y Cmax se normalizan a una dosis de 1 µmol/kg.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula general (I) que son útiles en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad y/o afección asociada a la actividad de QPCT/L o modulada por la misma, incluyendo, de manera no limitante, el tratamiento y/o la prevención del cáncer, enfermedades fibróticas, enfermedades neurodegenerativas, aterosclerosis, enfermedades infecciosas, enfermedades renales crónicas.

Los compuestos de fórmula general (I) son útiles para la prevención y/o el tratamiento de:
(1) Enfermedades fibróticas pulmonares tales como neumonitis o neumonitis intersticial asociada a colagenosis, por ejemplo lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, artritis reumatoide, polimiositis y dermatomisitis, neumonías intersticiales idiopáticas, como fibrosis pulmonar (FPI), neumonía intersticial inespecífica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa, neumonía orgainizante criptogénica, neumonía intersticial aguda y neumonía intersticial linfocítica, Limangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar pulmonar, histiocitosis de células de Langerhan, fibroelastosis del parénquima pleural, enfermedades pulmonares intersticiales de causa conocida, como la neumonitis intersticial debida a exposiciones ocupacionales como asbestosis, silicosis, pulmón de minero (polvo de carbón), pulmón de agricultor (heno y moho),

pulmón de colombófilo (aves) u otros desencadenantes ocupacionales transmitidos por el aire como polvo metálico o micobacterias, o como resultado de un tratamiento como radiación, metotrexato, amiodarona, nitrofurantoína o fármacos quimioterapéuticos, o por una enfermedad granulomatosa, como granulomatosis con poliangitis, síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial causada por diferentes orígenes, por ejemplo aspiración, inhalación de gases tóxicos, vapores, bronquitis o neumonitis o neumonitis intersticial causada por insuficiencia cardiaca, rayos X, radiación, quimioterapia, M. Boeck o sarcoidosis, granulomatosis, fibrosis quística o mucoviscidosis, o deficiencia de alfa-I-antitripsina.

(2) Otras enfermedades fibróticas como fibrosis hepática en puente, cirrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis auricular, fibrosis endomiocárdica, infarto de miocardio antiguo, cicatriz glial, rigidez arterial, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, queloide, esclerodermia/esclerosis sistémica, fibrosis mediastínica, mielotibrosis, enfermedad de Peyronie, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis retroperitoneal, capsulitis adhesiva; exacerbaciones agudas espontáneas en fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar progresiva o inducidas por infección, microaspiración, biopsia pulmonar quirúrgica, resección quirúrgica, broncoscopia (BAL, criobiopsia), contaminación atmosférica, exacerbación previa y medicamentos.

(3) Leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico, cáncer sólido, cáncer de pulmón, adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de mediastino, cáncer peritoneal, mesotelioma, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de intestino delgado, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, adenocarcinoma de colon, adenoma de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, leiomiosarcoma, cáncer de mama, cáncer ginecológico, cáncer genitourinario, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de testículo, seminoma, teratocarcinoma, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vías biliares, cáncer de páncreas, carcinoma pancreático exocrino, cáncer de esófago, cáncer nasofaríngeo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de piel, cáncer escamoso, carci-

noma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer óseo, sarcoma óseo, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma, cáncer de glándula tiroides, cáncer folicular tiroideo, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer del sistema nervioso, cáncer cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, glioblastoma o sarcoma, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de intestino, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, adenocarcinoma de colon, adenoma de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma pancreático exocrino, leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, linfoma, linfoma de células B, linfoma no Hodgkin (LNH), cáncer urotelial o cáncer peritoneal.
(4) Enfermedades y afecciones inflamatorias, autoinmunes o alérgicas como asma, asma pediátrica, bronquitis alérgica, alveolitis, vías respiratorias hiperreactivas, conjuntivitis alérgica, bronquiectasias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, edema bronquial y pulmonar, bronquitis o neumonitis, asma no alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema pulmonar; enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias intestinales, como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerodermia, psoriasis (incluida la psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad) o eritemanodosis.
(5) Trastornos neurodegenerativos como la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la atrofia multisistémica o las enfermedades priónicas.
De manera acorde, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección asociada a la actividad de QPCT/L o modulada por la misma.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, enfermedades fibróticas, enfermedades neurodegenerativas, aterosclerosis, enfermedades infecciosas, enfermedades renales crónicas.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para el tratamiento y/o la prevención de: (1) Enfermedades fibróticas pulmonares tales como neumonitis o neumonitis intersticial asociada a colagenosis, por ejemplo lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, artritis reumatoide, polimiositis y dermatomisitis, neumonías intersticiales idiopáticas, como fibrosis pulmonar (FPI), neumonía intersticial inespecífica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa, neumonía orgainizante criptogénica, neumonía intersticial aguda y neumonía intersticial linfocítica, limangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar pulmonar, histiocitosis de células de Langerhan, fibroelastosis del parénquima pleural, enfermedades pulmonares intersticiales de causa conocida, como neumonitis intersticial como resultado de exposiciones ocupacionales como asbestosis, silicosis, pulmón de minero (polvo de carbón), pulmón de granjero (heno y moho), pulmón de colombófilo (aves) u otros factores desencadenantes de origen ocupacional, como el polvo metálico o las micobacterias, o como resultado de tratamientos como la radiación, el metotrexato, la amiodarona, la nitrofurantoína o los fármacos quimioterapéuticos, o por enfermedades granulomatosas, como granulomatosis con poliangitis, el síndrome de Churg-Strauss, la sarcoidosis, la neumonitis por hipersensibilidad, o la neumonitis intersticial causada por distintos orígenes, por ejemplo aspiración, inhalación de gases tóxicos, vapores, bronquitis o neumonitis o neumonitis intersticial causada por insuficiencia cardiaca, rayos X, radiación, quimioterapia, M. Boeck o sarcoidosis, granulomatosis, fibrosis quística o mucoviscidosis, o deficiencia de alfa-I-antitripsina.
(2) Otras enfermedades fibróticas como fibrosis hepática en puente, cirrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis auricular, fibrosis endomiocárdica, infarto de miocardio antiguo, cicatriz glial, rigidez arterial, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, queloide, esclerodermia/esclerosis sistémica, fibrosis mediastínica, mielotibrosis, enfermedad de Peyronie, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis retroperitoneal, capsulitis adhesi-

va; exacerbaciones agudas espontáneas en fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar progresiva o inducidas por infección, microaspiración, biopsia pulmonar quirúrgica, resección quirúrgica, broncoscopia (BAL, criobiopsia), contaminación atmosférica, exacerbación previa y medicamentos.

(3) Leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico, cáncer sólido, cáncer de pulmón, adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de mediastino, cáncer peritoneal, mesotelioma, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de intestino delgado, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, adenocarcinoma de colon, adenoma de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, leiomiosarcoma, cáncer de mama, cáncer ginecológico, cáncer genitourinario, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de testículo, seminoma, teratocarcinoma, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vías biliares, cáncer de páncreas, carcinoma pancreático exocrino, cáncer de esófago, cáncer nasofaríngeo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de piel, cáncer escamoso, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer óseo, sarcoma óseo, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma, cáncer de glándula tiroides, cáncer folicular tiroideo, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer del sistema nervioso, cáncer cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, glioblastoma o sarcoma, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de intestino, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, adenocarcinoma de colon, adenoma de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma pancreático exocrino, leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, linfoma, linfoma de células B, linfoma no Hodgkin (LNH), cáncer urotelial o cáncer peritoneal.

(4) Enfermedades y afecciones inflamatorias, autoinmunes o alérgicas como asma, asma pediátrica, bronquitis alérgica, alveolitis, vías respiratorias hiperreactivas, conjuntivitis alérgica, bronquiectasias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, edema bronquial y

pulmonar, bronquitis o neumonitis, asma no alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema pulmonar; enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias intestinales, como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerodermia, psoriasis (incluida la psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad) o eritemanodosis.
(5) Trastornos neurodegenerativos como la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la atrofia multisistémica o las enfermedades priónicas.
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas precedentemente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas precedentemente.

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas precedentemente, donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo a un ser humano.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la invención pueden combinarse además con uno o más agentes terapéuticos adicionales, preferiblemente uno. Según una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas anteriormente, en particular asociadas con

cáncer, enfermedades fibróticas, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, enfermedades infecciosas, enfermedades renales crónicas y enfermedades autoinmunes.
Otros agentes terapéuticos adecuados para tales combinaciones incluyen en particular aquellos que, por ejemplo, potencian el efecto terapéutico de uno o más principios activos con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o permiten reducir la dosis de uno o más principios activos.
Por lo tanto, un compuesto de la invención puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en quimioterapia, terapia dirigida contra el cáncer, inmunoterapia contra el cáncer, irradiación, agentes antifibróticos, agentes antitusígenos, agentes antiinflamatorios, anti dermatitis atópica y broncodilatadores.
La quimioterapia es un tipo de terapia contra el cáncer que utiliza uno o más fármacos químicos contra el cáncer, como sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas y similares. Algunos ejemplos son el ácido fólico (leucovorina), 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino, cis-platino, azacitidina, gemcitabina, agentes de alquilación, agentes antimitóticos, taxanos y otros compuestos del estado de la técnica o estándares de tratamiento.
La terapia dirigida es un tipo de tratamiento contra el cáncer que utiliza fármacos dirigidos a genes y proteínas específicos que ayudan a las células cancerosas a sobrevivir y crecer. La terapia dirigida incluye agentes como los inhibidores de los factores de crecimiento (por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), el factor de crecimiento epidérmico humano (HER, por ejemplo HER2, HER3, HER4) y el factor de crecimiento de hepatocitos), tirosina quinasas, KRAS, BRAF, BCR-ABL, mTOR, quinasas dependientes de ciclinas o MDM2.
La inmunoterapia contra el cáncer es un tipo de terapia que utiliza sustancias para estimular o suprimir el sistema inmunitario con el fin de ayudar al organismo a combatir el cáncer. La inmunoterapia contra el cáncer incluye un anticuerpo terapéutico, como: anticuerpo anti-Her2, anticuerpo anti-EGFR y anticuerpo anti-PDGFR; anticuerpo anti-GD2 (Gangliósido G2). Los ejemplos incluyen Dinutuximab, Olaratumab, Trastuzumab, Pertuzumab, Ertumaxomab, Cetuximab, Necitumumab, Nimotuzumab, Panitumumab, o Rituximab. La inmunoterapia contra el cáncer también incluye un anticuerpo terapéutico que es un inhibi-

dor del punto de control, como un anticuerpo anti PD1, anti PD-L1 o un inhibidor de CTLA4. Los ejemplos incluyen Atezolizumab, Avelumab y Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab o Pembrolizumab. La inmunoterapia contra el cáncer también incluye agentes dirigidos (inhibidores) al eje de señalización CD47-SIRPα, como agentes que se unen a CD47 o SIRPα. Los ejemplos no limitantes incluyen anticuerpos tales como anticuerpos anti-CD47 y anticuerpos anti-SIRPα, y proteínas de fusión Fc recombinantes como CD47-Fc y SIRPα-Fc. La inmunoterapia contra el cáncer también incluye agentes dirigidos contra STING o captadores de células T, como blinatumomab.

Los agentes antifibróticos son, por ejemplo, nintedanib, pirfenidona, inhibidores de la fosfodiesterasa-IV (PDE4) como roflumilast o inhibidores específicos de la PDE4b como BI 1015550, inhibidores de la autotaxina como GLPG-1690 o BBT-877; anticuerpos bloqueantes del factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF) como pamrevlumab; anticuerpos bloqueantes del receptor del factor activador de las células B (BAFF-R), como Lanalumab; inhibidores bloqueantes de alfa-V/beta-6, como BG-00011/STX-100; pentraxina-2 recombinante (PTX-2), como PRM-151; inhibidores de la c-Jun-N-terminal quinasa (JNK), como CC-90001; inhibidores de la galectina-3, como TD-139; inhibidores del receptor 84 acoplado a proteína G (GPR84) ; Inhibidores duales del receptor 84 acoplado a la proteína G/receptor 40 acoplado a la proteína G, como PBI-4050; inhibidores de la proteína cinasa 2 de espiral enrollada asociada a Rho (ROCK2), como KD-025; ARN de interferencia pequeño de la proteína de choque térmico 47 (HSP47), como BMS-986263/ND-L02-s0201; inhibidores de la vía Wnt, como SM-04646; inhibidores de LD4/ PDE3/4, como Tipelukast; dominios inmunomoduladores recombinantes de la histidil ARNt sintetasa (HARS), como ATYR-1923; inhibidores de la prostaglandina sintasa, como ZL-2102 /SAR-191801; ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico (15-HEPE), por ejemplo, DS-102; inhibidores de la lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2) como PAT-1251, PXS-5382/PXS-5338; inhibidores duales de la fosfoinositida 3-cinasa (PI3K)/ diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), como HEC-68498; inhibidores de la calpaína, como BLD-2660; inhibidores de la proteína cinasa cinasa cinasa activada por mitógenos (MAP3K19), como MG-S-2525; inhibidores de la quitinasa, como OATD-01; inhibidores de la proteína cinasa 2 activada por mitógenos y activada por proteína cinasa (MAPKAPK2), como MMI-0100; ARN interferente pequeño del factor de crecimiento transformante beta I (TGF-beta I), como

TRKZSO/BNC-1021; o antagonistas del receptor del ácido lisofosfatídico, como BMS986278.

La dosificación para los fármacos adicionales combinados mencionados precedentemente suele ser de 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.
Por lo tanto, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos precedentemente o más adelante para el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas o que están mediadas por QPCT/L, en particular las enfermedades o afecciones descritas precedentemente o más adelante.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección que puede verse influida por la inhibición de QPCT/L en un paciente, que incluye el paso de administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.
En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden verse influidas por la inhibición de QPCT/L en un paciente que lo necesite.

En aun otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de QPCT/L en un paciente que incluye el paso de administrar al paciente, preferiblemente un humano, que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos precedentemente y más adelante.

El uso del compuesto de acuerdo con la invención en combinación con el agente terapéutico adicional puede ocurrir simultáneamente o en momentos distintos.

El compuesto de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden estar presentes juntos en una formulación, por ejemplo un comprimido o cápsula, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo como un kit, es decir un conjunto de elementos.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos precedentemente y más adelante, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes
Otras características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de los siguientes ejemplos que ilustran más detalladamente, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

PREPARACIÓN
Los compuestos según la invención presente y sus intermediarios pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis conocidos por las personas especialistas en la materia y descritos en la literatura sobre síntesis orgánica. Preferiblemente, los compuestos se obtienen en manera análoga a los métodos de preparación explicados en mayor detalle a continuación, en particular como se describe en la sección experimental. En algunos casos, puede variarse el orden de realización de los pasos de reacción. También pueden usarse variantes de los métodos de reacción conocidas por las personas especialistas en la materia pero que no se describen en detalle en la presente.

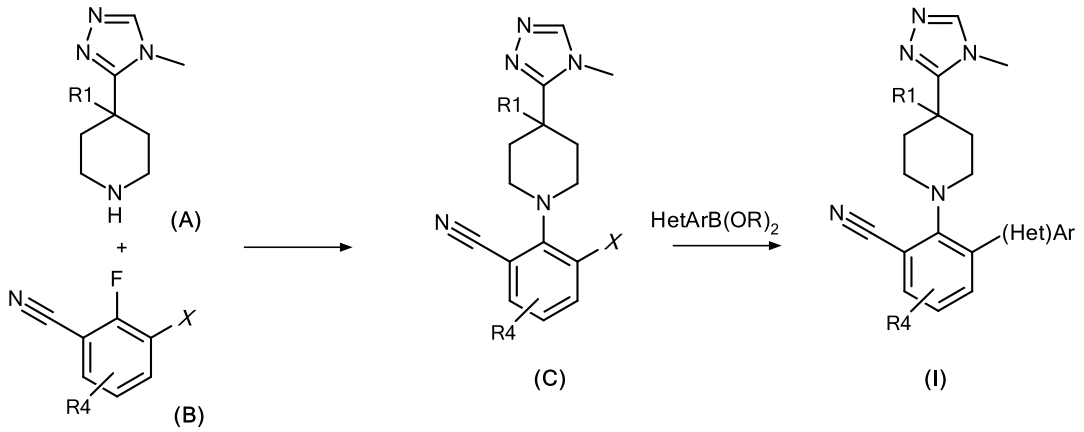
Los procesos generales para preparar los compuestos según la invención serán evidentes para las personas especialistas en la materia a la vista de los siguientes esquemas. Cualquier grupo funcional de los materiales de partida o intermediarios puede protegerse usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden separarse en una etapa adecuada de la secuencia de reacción usando métodos conocidos por las personas especialistas en la materia.

Los compuestos según la invención se preparan por los métodos de síntesis descritos a continuación donde los sustituyentes de las fórmulas generales tienen los significados provistos precedentemente en la presente. Estos métodos se proveen a modo ilustrativo de la in-

vención, sin restringir su objeto ni el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos. Cuando no se describe la preparación de los compuestos de partida, éstos pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse de forma análoga a los compuestos o métodos conocidos descritos en la presente. Las sustancias descritas en la literatura se preparan según los métodos de síntesis publicados. Las abreviaturas son las definidas en la sección de Ejemplos.

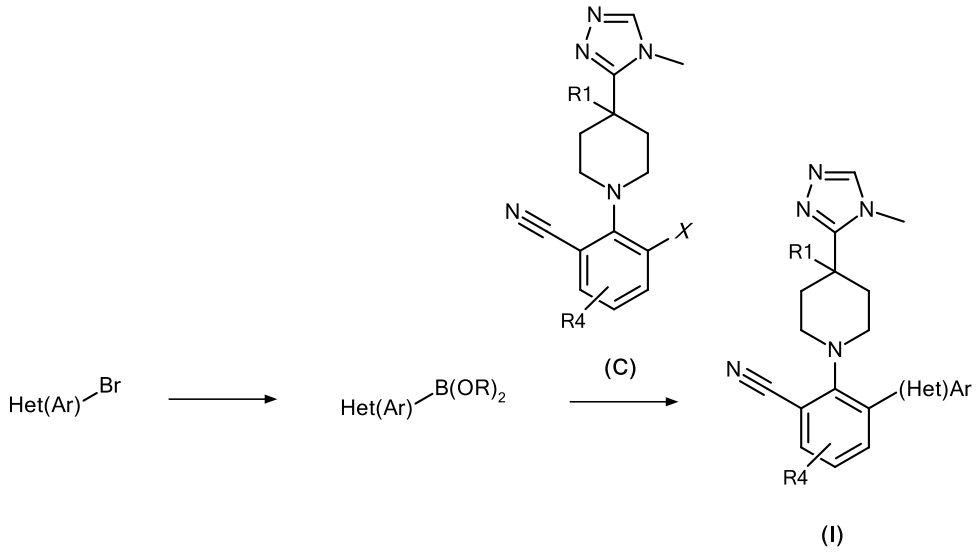
Los compuestos de fórmula (**I**) pueden prepararse como se muestra en el Esquema I a continuación.

Esquema I:



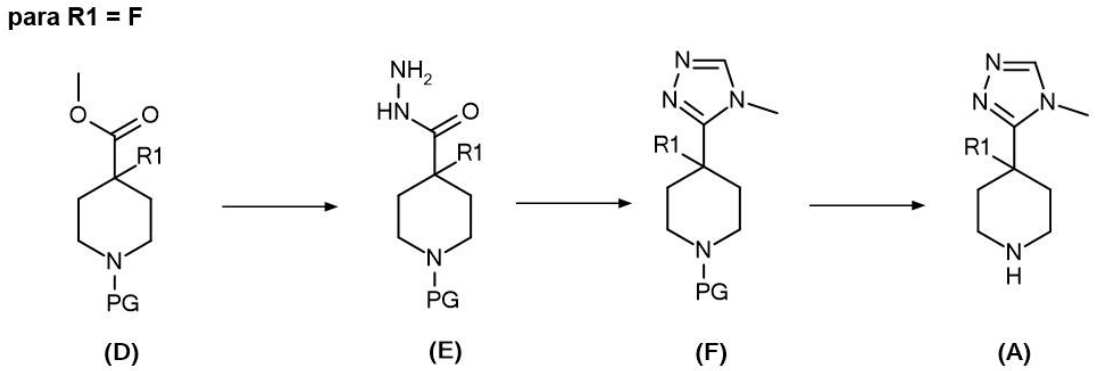
En el esquema I, N-metiltriazolilpiperidina (R1=H, F) (A) sufre una sustitución aromática nucleofílca con fluoruro de arilo (B con X=Cl, Br). La reacción típicamente se realiza a temperatura elevada (100 – 130 °C). El intermediario (C) luego se somete a un acoplamiento cruzado de Suzuki con un derivado de ácido heteroarilborónico en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo $Pd(dppf)Cl_2$)) y una base adecuada (por ejemplo una solución acuosa de K_2CO_3) a temperatura elevada (por ejemplo 100 °C) para dar compuestos de fórmula general (I).

Esquema II:



De manera alternativa, como se describe en el esquema II, el derivado de ácido heteroarilborónico puede prepararse a partir del bromuro correspondiente (Het(Ar)-Br) con un agente de borilación adecuado (por ejemplo bis(pinacolato)diboro) en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$) y una base adecuada (por ejemplo KOAc) a temperaturas elevadas (por ejemplo 100 °C). El derivado de ácido heteroarilborónico ($Het(Ar)-B(OR)_2$) se aísla como éster pinacolato de ácido borónico ($R = CMe_2$ y ambos R forman un anillo de cinco miembros junto con O, B, O) o ácido borónico (R=H) dependiendo de la estabilidad del éster de ácido borónico, o puede usarse en el acoplamiento de Suzuki consecutivo con la adición de (C con X=Cl, Br), un catalizador adecuado (por ejemplo $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$) y una base adecuada (por ejemplo solución acuosa de Na_2CO_3). En caso de aislarse, el derivado de ácido borónico puede transformarse en los ejemplos de fórmula general I como se describe en el esquema I.

Esquema III:



Los compuestos de fórmula (A) con R1=F pueden prepararse a partir de los ésteres de piperidinilo correspondientes (D) unidos a un grupo protector adecuado (PG, por ejemplo

BOC) por tratamiento con una fuente de hidrazina adecuada (por ejemplo N_2H_4*H_2O) a temperatura elevada (por ejemplo 50 °C). La hidrazida obtenida (E) luego se activa con DMF/DMA a temperatura elevada (por ejemplo 50 °C) y luego se trata con metilamina a temperatura elevada (por ejemplo 90 °C) para dar el derivado triazol (F). Los compuestos de fórmula (A) con R1=F pueden obtenerse escindiendo el grupo protector bajo condiciones adecuadas (por ejemplo HCl 4N en dioxano para PG=BOC). El compuesto de fórmula (A) con R1=H se obtiene de proveedores comerciales (R1=H: CAS No: 297172-18-0).

EJEMPLOS

Preparación

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus intermediarios pueden obtenerse usando métodos de síntesis conocidos por las personas especialistas en la materia y descritos en la literatura sobre síntesis orgánica, por ejemplo usando métodos descritos en “Comprehensive Organic Transformations”, 2da Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010, y “March’s Advanced Organic Chemistry”, 7ma Edición, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013. Preferiblemente los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación descritos más detalladamente a continuación, en particular como se describe en la sección experimental. En algunos casos, la secuencia adoptada para realizar los esquemas de reacción puede variarse. También pueden usarse variantes de estas reacciones conocidas por las personas especialistas en la materia pero que no se describen en detalle en la presente. Los procesos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención serán evidentes para las personas especialistas en la materia a la vista de los siguientes esquemas. Los compuestos de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos descritos en la literatura o en la presente, o pueden prepararse de manera análoga o similar. Antes de llevar a cabo la reacción, cualquier grupo funcional correspondiente de los materiales de partida puede protegerse usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden separarse en una etapa adecuada de la secuencia de reacción usando métodos conocidos por las personas especialistas en la materia y descritos en la literatura, por ejemplo en “Protecting Groups”, 3ra Edición, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005, y “Protective Groups in Organic Synthesis”, 4ta Edición, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006. Los términos "temperatura

ambiente" y "rt" se usan en forma intercambiable y designan una temperatura de aproximadamente 20 °C, por ejemplo entre 19 y 24 °C.

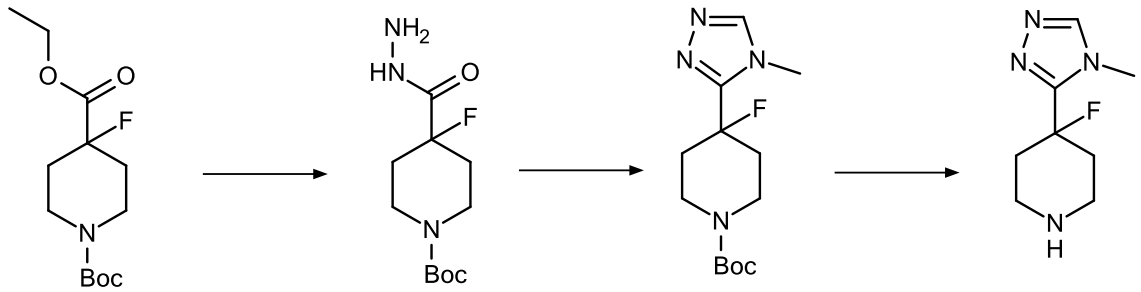
Abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
Ac.	Acuoso
°C	grados celsius
CDI	carbonildiimidazol
CyH/CH	ciclohexano
conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI-MS	ionización por electroaspersión espectrometría de masa
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
ex	ejemplo
eq	equivalente
FA	ácido fórmico
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
Int.	intermediario
K_2CO_3	carbonato de potasio
K(OtBu)	*tert*-butóxido de potasio
L	litro
$LiOH*H_2O$	hidróxido de litio monohidrato
M	molar

MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
min	minuto
mL	mililitro
MTBE	*tert*-butilmetiléter
NaOEt	etanolato de sodio
NH_3	amoníaco
PMB	para-metoxibencilo
Prep.	preparativa
RP	fase reversa
RT	temperatura ambiente (aproximadamente 20°C)
sat.	saturado/a
TBTU	tetrafluoroborato de benzotriazoliltetrametiluronio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS-Cl	cloruro de trimetilsililo

Preparación de intermediarios

Síntesis del Intermediario I



Int. I

4-fluoro-4-(hidrazincarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se suspende 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 4-etilo (160 g, 0,58 mol) en etanol (640 mL) en un balón. Se agrega hidrato de hidrazina (70,6 mL, 1,16 mol) a la

mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 50 °C y se agita durante 12 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra bajo presión reducida para dar 4-fluoro-4-(hidrazincarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con 80% de pureza.

$C_{11}H_{20}FN_3O_3$ (M = 261,3 g/mol)

ESI-MS: 284,2 [M+Na]+

Rt (HPLC): 0,615 min (Método I)

4-fluoro-4-(4-metil-4-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se mezcla 4-fluoro-4-(hidrazincarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (135g, 0,413 mol, 80% de pureza) con dioxano (945 mL) en un balón. Se agrega *N*,*N*-dimetilformamid-dimetilacetal (137 mL, 1,03 mol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 50 °C y se agita durante 1 h. Se agrega una solución de metilamina (299 g, 30% en EtOH, 2,89 mol) y ácido acético (165 mL, 2,89 mol) a la mezcla. La mezcla de reacción resultante se calienta a 90 °C y se agita durante 11 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de PE/EtOAc 20:1 a 0:1) para obtener 4-fluoro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

$C_{13}H_{21}FN_4O_2$ (M=284,3 g/mol)

ESI-MS: 285,1 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,766 min (Método I)

Intermediario I: 4-fluoro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina

Se combina 4-fluoro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (90 g, 0,316 mol) con metanol (90 mL) en un balón. Una solución de HCl (4 M en MeOH, 450 mL, 1,79 mol) se agrega lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h. El producto deseado se recoge mediante filtración, se lava con metanol y se seca para dar sal clorhidrato de 4-fluoro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina.

La sal clorhidrato (13,5 g) se agrega a una solución de amoníaco en metanol (7 N, 150 mL) y se purifica mediante cromatografía (cartucho Biotage SNAP KP-NH, gradiente de DCM/MeOH 4:1 a 7:3)

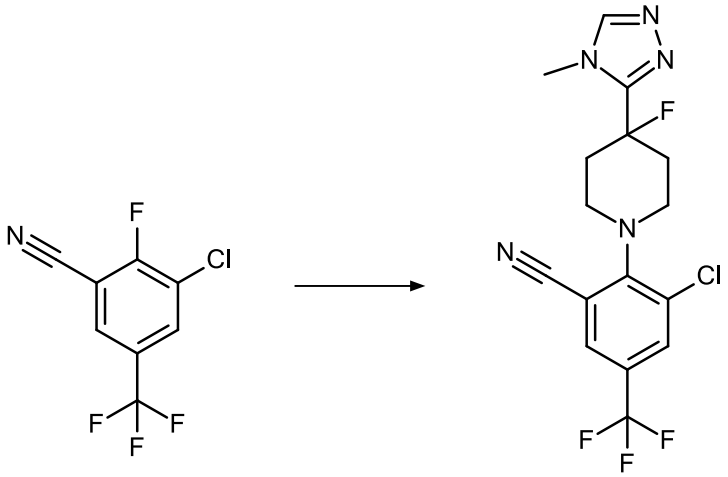
$C_8H_{13}FN_4$ (M=184,2 g/mol)

ESI-MS: 185 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,20 min (Método D)

Se obtiene 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina (MFCD09055373, CAS: 297172-18-0) de proveedores comerciales. La sal clorhidrato se convierte a la piperidina o piperazina libre de acuerdo con el procedimiento descrito para el Int. I

Intermediario II.1



Int. II.1

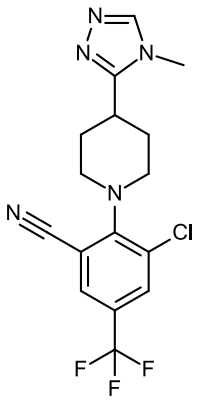
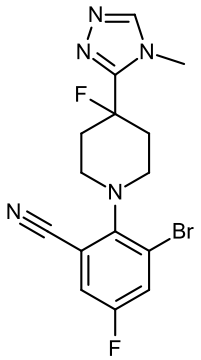
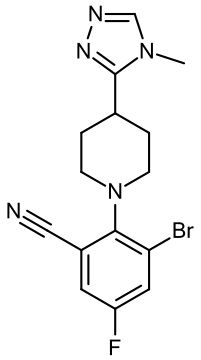
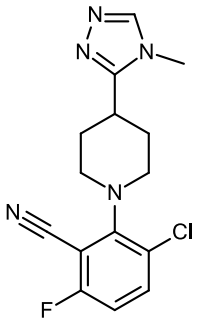
Una solución de 3-cloro-2-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,43 mmol) y el Intermediario I (80 mg, 0,43 mmol) en DMSO (1 mL) se agita a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con acetonitrilo y agua y se somete directamente a purificación por HPLC preparativa (Xbridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el intermediario II.1

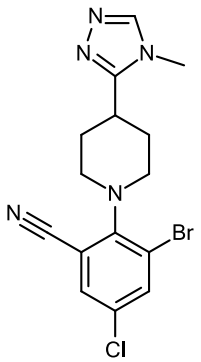
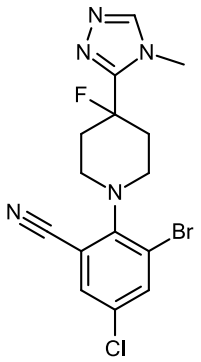
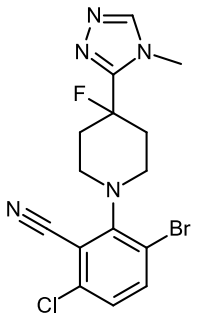
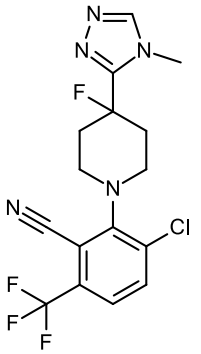
$C_{16}H_{14}ClF_4N_5$ (M= 387,8 g/mol)

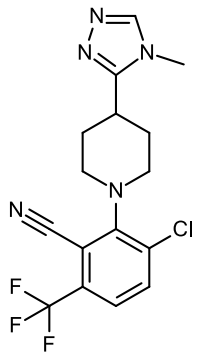
ESI-MS: 389 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,58 min (Método A)

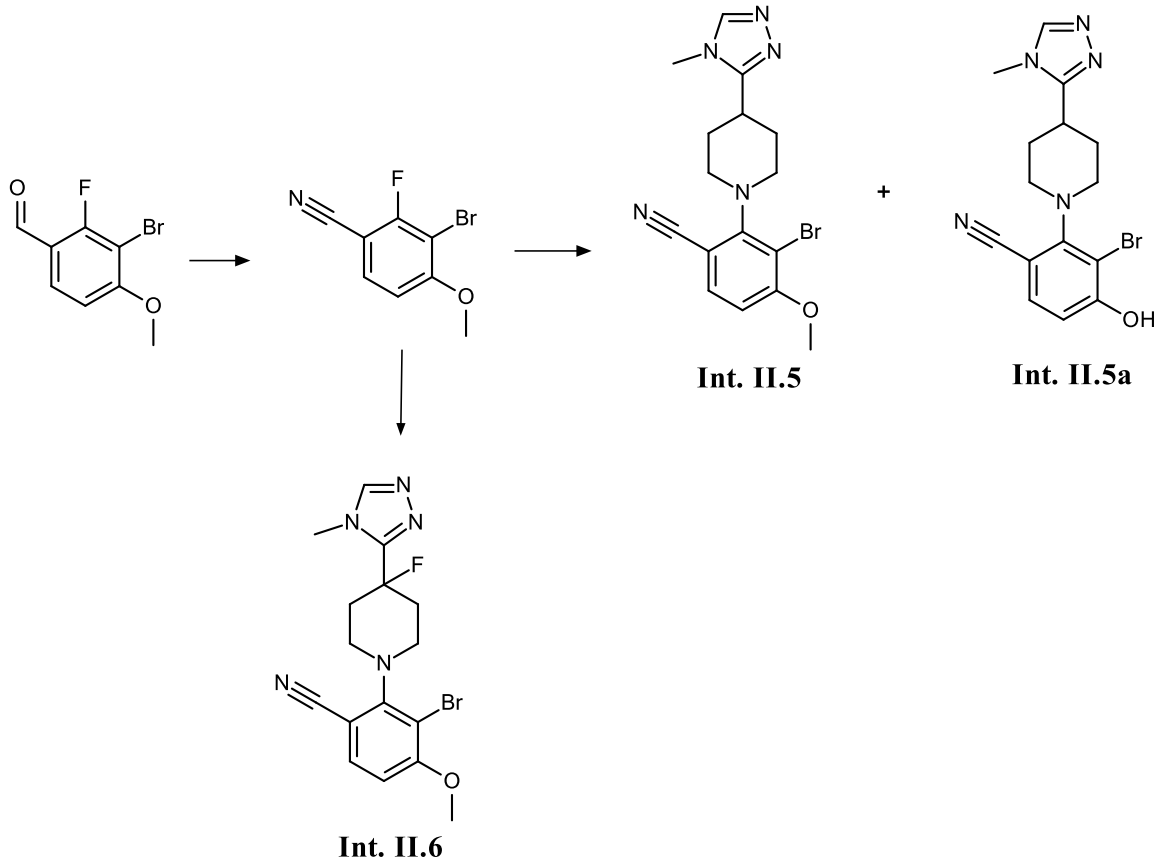
Int.	Material de partida	Estructura	Modificación del procedimiento general	Fórmula Molecular (PM) ESI-MS Tiempo de retención HPLC (método)

II.2	4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina + 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo		18 h a 100 °C	$C_{16}H_{15}ClF_3N_5$ (M= 369,8 g/mol) ESI-MS: 371 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,50 min (Método A)
II.3	Int. I + 3-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo		6 h a 130 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA)	$C_{15}H_{14}BrF_2N_5$ (M= 382,2 g/mol) ESI-MS: 382/384 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,86 min (Método B)
II.4	4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina + 3-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo		6 h a 130 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de agua/acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA)	$C_{15}H_{15}BrFN_5$ (M= 364,2 g/mol) ESI-MS: 364/366 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,77 min (Método B)
II.11	4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina + 3-cloro-2,6-difluorobenzonitrilo		18 h a 130 °C	$C_{15}H_{15}ClFN_5$ (M= 319,8 g/mol) ESI-MS: 319/321 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,48 min (Método A)

II.13	4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina + Int. IV		Se agrega N,N-diisopropiletilamina (2,0 eq) a la mezcla de reacción antes de calentar 18 h a 100 °C; 48 h a 120 °C	$C_{15}H_{15}BrClN_5$ (M= 380,7 g/mol) ESI-MS: 380 / 382 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,80 min (Método B)
II.14	Int. I + Int. IV		Se agrega *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,0 eq) a la mezcla de reacción antes de calentar 18 h a 100 °C; 48 h a 120 °C	$C_{15}H_{14}BrClFN_5$ (M= 398,7 g/mol) ESI-MS: 398 / 400 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,90 min (Método B)
II.15	Int. I + 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo		Se agrega 1,5 eq. de Int. I; *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,5 eq) a la mezcla de reacción antes de calentar 18 h a 100 °C	$C_{15}H_{14}BrClFN_5$ (M= 398,7 g/mol) ESI-MS: 398 / 400 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,73 min (Método G)
II.16	Int. I + 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzonitrilo		Se agrega 1,5 eq. de Int. I; *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,0 eq) a la mezcla de reacción antes de calentar 6 h a 100 °C	$C_{16}H_{14}ClF_4N_5$ (M= 387,8 g/mol) ESI-MS: 388 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,88 min (Método B)

II.17	4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina + 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzonitrilo		Se agrega 1,5 eq. de Int. I; *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,0 eq) a la mezcla de reacción antes de calentar 6 h a 100 °C	$C_{16}H_{15}ClF_3N_5$ (M= 369,8 g/mol) ESI-MS: 370 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,79 min (Método B)

Síntesis de los Intermediarios II.5 y II.6



3-Bromo-2-fluoro-4-metoxibenzonitrilo

Se agregan 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (500 mg, 2,06 mmol), formiato de sodio (303 mg, 4,41 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (168 mg, 2,37 mmol) a ácido fórmico (2,5 mL). La mezcla resultante se agita y se calienta a reflujo durante 30 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se diluye con solución de cloruro de sodio de saturación media. El precipitado resultante se recoge mediante filtración, se lava con agua y se seca para dar el producto deseado.

C_8H_5BrFNO (M= 230,0 g/mol)

ESI-MS: 229 / 231 (M*+)
Rt (HPLC): 0,61 min (Método A)

Intermediario II.5

Se agrega 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (2,00 g, 8,69 mmol) a DMSO (20 mL) y se agrega 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina (3,47 g, 20,9 mmol). La mezcla resultante se calienta a 100 °C durante 30 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra, el residuo se purifica mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el producto deseado junto con el análogo desmetilado Int. II.5a.

Intermediario II.5:
$C_{16}H_{18}BrN_5O$ (M= 376,3 g/mol)
ESI-MS: 376 / 378 [M+H]+
Rt (HPLC): 0,72 min (Método C)

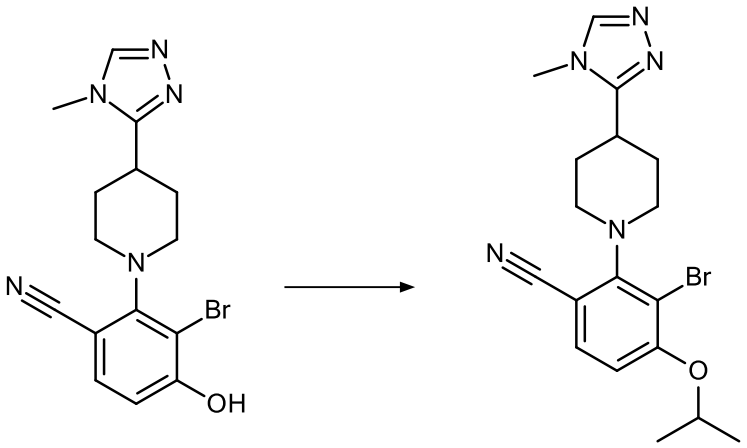
Intermediario II.5a:
$C_{15}H_{16}BrN_5O$ (M= 362,2 g/mol)
ESI-MS: 362 / 364 [M+H]+
Rt (HPLC): 0,64 min (Método C)

Intermediario II.6

Se agrega 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (200 mg, 869 µmol) a DMSO (4 mL) y se agrega el intermediario I (384 mg, 2,09 mmol). La mezcla resultante se calienta a 100 °C durante 22 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra, el residuo se purifica mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de TFA; luego X-Bridge C18, gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de NH_3) para dar el producto deseado.

$C_{16}H_{17}BrFN_5O$ (M= 394,2 g/mol)
ESI-MS: 394 / 396 [M+H]+
Rt (HPLC): 0,53 min (Método D)

Intermediario II.7



Int. II.5a **Int. II.7**

Se agregan el intermediario II.5a (70,0 mg, 0,193 mmol) y ciclopropanol (17,4 µL, 0,290 mmol) a THF desgasificado (1,0 mL). Se agregan trifenilfosfina (102 mg, 0,387 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (81,0 µL, 0,387 mmol). La mezcla se agita a 70 °C durante 2 h. Se agrega otra porción de trifenilfosfina (102 mg, 0,387 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (81,0 µL, 0,387 mmol) y ciclopropanol (17,4 µL, 0,290 mmol) y la mezcla nuevamente se agita a 70 °C durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se diluye con MeCN y agua, se acidifica con TFA y se purifica mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el producto deseado.

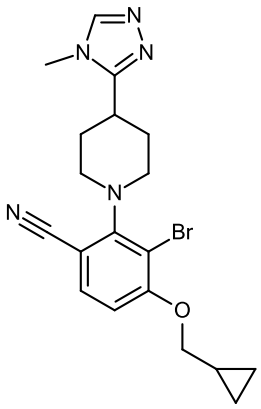
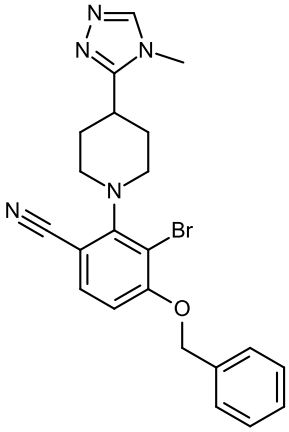
$C_{18}H_{22}BrN_5O$ (M= 404,3 g/mol)

ESI-MS: 404 / 406 [M+H]+

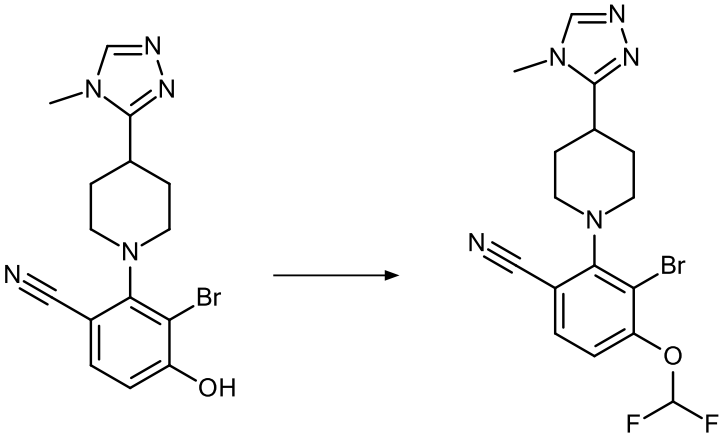
Rt (HPLC): 0,78 min (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,98 (s, 1 H), 7,69 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 4,80 (spt, *J*=6,0 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,38 - 3,51 (m, 2 H), 3,27 - 3,36 (m, 2 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 1,89 - 2,07 (m, 4 H), 1,32 (d, *J*=6,0 Hz, 6 H).

Int.	Material de partida	Estructura	Modificación del procedimiento de Int. II.12	Fórmula Molecular (PM) ESI-MS Tiempo de retención HPLC (método)

II.8	II.5a + ciclopro- panometanol		3 h a 70 °C; no se realiza la segunda adición de alcohol y reactivos	$C_{19}H_{22}BrN_5O$ (M= 416,3 g/mol) ESI-MS: 416 / 418 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,82 min (Método C)
II.9	II.5a + Bencilo alco- hol		4 h a 70 °C; no se realiza la segunda adición de alcohol y reactivos	$C_{27}H_{25}BrN_5O$ (M= 452,4 g/mol) ESI-MS: 452 / 454 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,83 min (Método C)

Intermediario II.10



Int. II.5a **Int. II.10**

Se agrega el intermediario II.5a (75 mg, 0,207 mmol) a una mezcla de DMF y agua (9:1, 1,0 mL). Se agregan carbonato de potasio (143 mg, 1,04 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (189 mg, 1,24 mmol) y la mezcla se agita y se calienta a 90 °C durante 10 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se repite la adición de carbonato de potasio (143 mg, 1,04 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (189 mg, 1,24 mmol). La mezcla luego se agita

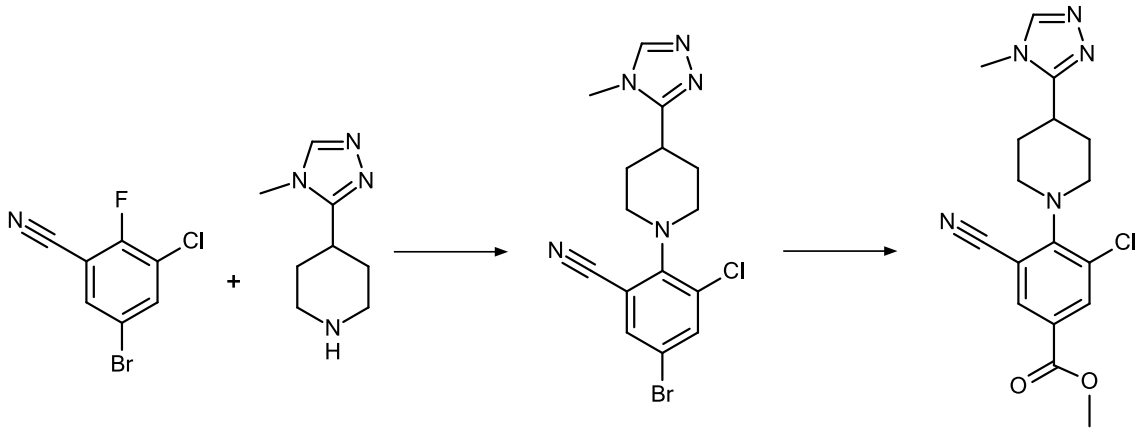
nuevamente durante 10 h a 90 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el producto deseado.

$C_{16}H_{16}BrF_2N_5O$ (M= 412,2 g/mol)

ESI-MS: 412 / 414 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,53 min (Método C)

Síntesis del Intermediario II.12



Int. II.12a **Int. II.12**

Intermediario II.12a

Se suspende 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzonitrilo (1,20 g, 4,96 mmol) y 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina (956 mg, 5,46 mmol) en DMF (10 mL) y se agrega diisopropiletilamina (954 µL, 5,46 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agrega por goteo sobre agua y el sólido precipitado se recoge mediante filtración y luego se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc/MeOH) para dar el producto deseado.

$C_{15}H_{15}BrClN_5$ (M=380,7 g/mol)

ESI-MS: 380 / 382 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,77 min (Método C)

Intermediario II.12

Se suspende el intermediario II.12a (700 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio(II) (64,8 mg, 0,288 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (80,0 mg, 0,144 mmol) y acetato de sodio (400 mg, 4,88 mmol) en una mezcla de metanol (20 mL) y 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla se somete a tres ciclos de vacío y se purga con monóxido de carbono. Después del ter-

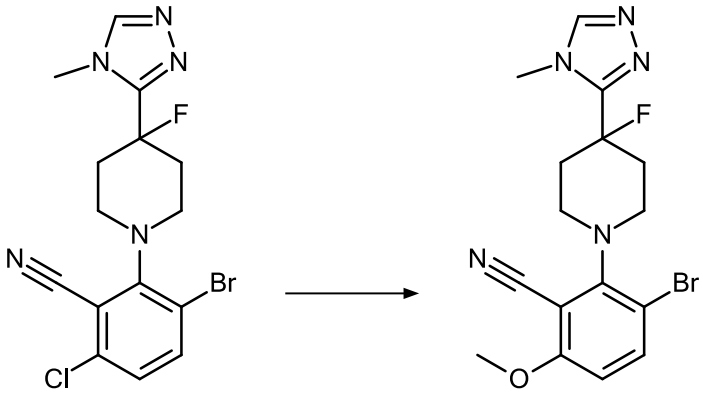
cer ciclo de purga, se aplica una presión de 8 bar y la mezcla se agita a 60 °C durante 18 h. La mezcla luego se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc/MeOH) para dar el producto deseado.

$C_{17}H_{18}ClN_5O_2$ (M=359,8 g/mol)

ESI-MS: 360 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,74 min (Método C)

Síntesis del Intermediario II.18



Int. II.15 **Int. II.18**

Intermediario II.18

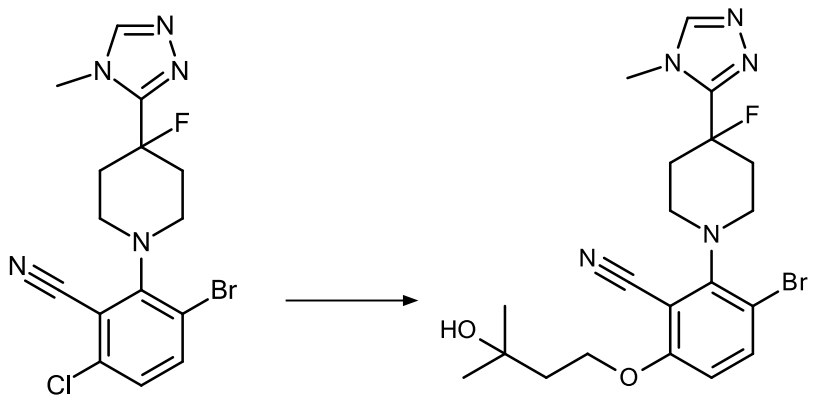
A una mezcla del intermediario II.15 (40,0 mg, 0,100 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL) se agrega una solución de metóxido de sodio en MeOH (30%, 28,2 µL, 0,151 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y adicionalmente a 50 °C durante 18 h. Se agrega una segunda porción de solución de metóxido de sodio en MeOH (30%, 28,2 µL, 0,151 mmol). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 4 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza mediante la adición de ácido acético y se diluye con agua. Se purifica mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el producto deseado.

$C_{16}H_{17}BrFN_5O$ (M=394,2 g/mol)

ESI-MS: 394 / 396 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,92 min (Método E)

Síntesis del Intermediario II.19



Int. II.15 **Int. II.19**

Intermediario II.19

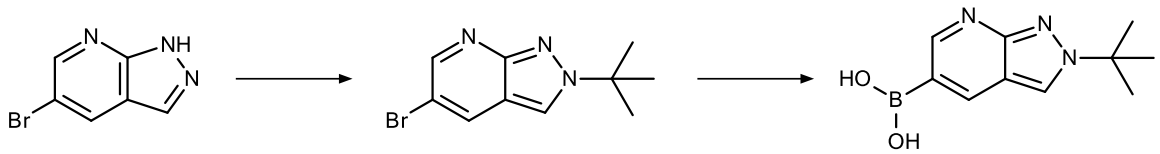
A una mezcla de 3-metil-1,3-butanodiol (52,2 mg, 0,502 mmol) en THF (1 mL) se agrega hidruro de sodio (55%, 17,5 mg, 0,401 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega una solución del intermediario II.15 (40,0 mg, 0,100 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y la mezcla de reacción resultante se calienta a 50°C. Luego de agitar durante 18 h a esta temperatura, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza mediante la adición de ácido acético y se diluye con agua. Se purifica mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el producto deseado.

$C_{20}H_{25}BrFN_5O_2$ (M=466,3 g/mol)

ESI-MS: 466 / 468 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,71 min (Método J)

Síntesis del Intermediario III.1



Int. III.1

5-Bromo-2-*tert*-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,00 g, 19,8 mmol) en tolueno (23 mL) se agregan acetato de *tert*-butilo (26,6 mL, 198 mmol) y ácido metanosulfónico (1,3 mL, 19,8 mmol). Luego de agitar a 80 °C durante 1 h, la reacción se trata con más ácido metanosulfónico (1,3 mL, 19,8 mmol). La mezcla de reacción se enfría a temperatura am-

biente, se concentra, se disuelve nuevamente en MeCN/H_2O, y se purifica por HPLC preparativa (Xbridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar 5-bromo-2-*tert*-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina.

$C_{10}H_{12}BrN_3$ (M=254,1 g/mol)

ESI-MS: 254 / 256 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,50 min (Método A)

Intermediario III.1

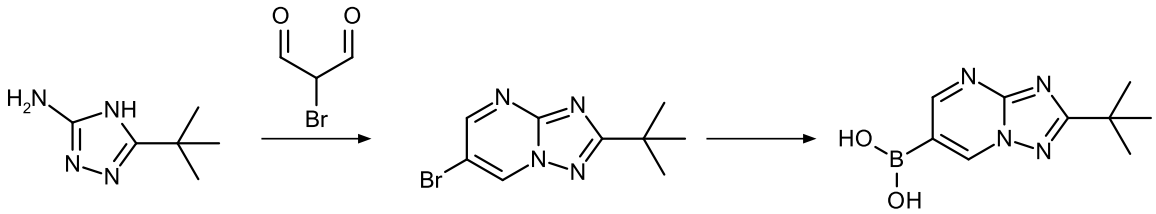
Una solución de 5-bromo-2-*tert*-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,50 g, 3,87 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,20 g, 4,78 mmol), y acetato de potasio (763 mg, 7,77 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se purga con Ar durante 10 min, y luego se agrega [1,1′-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) (Pd(dppf)Cl_2, CAS: 72287-26-4) (190 mg, 0,23 mmol). Luego de agitar a 110 °C durante 4 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra, se disuelve nuevamente en MeCN/H_2O, y se purifica por HPLC preparativa (Xbridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar Int. III.1.

$C_{10}H_{14}BN_3O_2$ (M=219,0 g/mol)

ESI-MS: 220 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,27 min (Método A)

Síntesis del Intermediario III.2



Int. III.2

6-Bromo-2-*tert*-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se agregan 5-*tert*-butil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (400 mg, 2,71 mmol) y 2-bromopropanodial (646 mg, 4,07 mmol) a ácido acético (5 mL). Luego de agitar a 60 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se concentra, se neutraliza con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se concentra, y se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de ciclohexano/EtOAc) para dar el compuesto del título.

$C_9H_{11}BrN_4$ (M=255,1 g/mol)

ESI-MS: 255 / 257 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,84 min (Método C)

Intermediario III.2

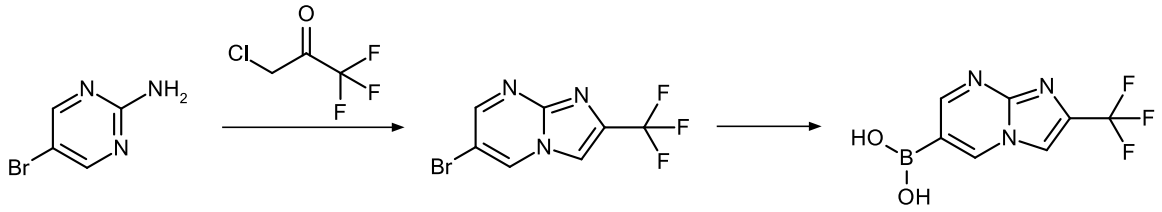
Una solución de 6-bromo-2-*tert*-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,63 mmol), bis(pinacolato)diboro (260 mg, 1,02 mmol), y acetato de potasio (240 mg, 2,45 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se purga con Ar durante 15 min, y luego se agrega cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (CAS: 13965-03-2) (55 mg, 0,08 mmol). Luego de agitar a 60 °C durante 24 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se filtra a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentra, se disuelve nuevamente en MeCN/H_2O/TFA, y se purifica mediante HPLC preparativa (SunFire C18, gradiente de MeCN/H_2O que contiene 0,1% de TFA) para dar el intermediario III.2.

$C_9H_{13}BN_4O_2$ (M=220,0 g/mol)

ESI-MS: 221 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,34 min (Método A)

Síntesis del Intermediario III.3



6-bromo-2-trifluorometilimidazo[1,2-a]pirimidina

Se agrega etanol (2 mL) a una mezcla de 2-amino-5-brompirimidina (1,00 g, 5,63 mmol) y 1-cloro-3,3,3-trifluoroacetona (889 µL, 8,45 mmol). La mezcla resultante se agita a 90 °C durante 5 días. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se carga en EXtrelut® y se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de DCM/MeOH) para dar el producto deseado.

$C_7H_3BrF_3N_3$ (M=266,1 g/mol)

ESI-MS: 266 / 268 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,38 min (Método A)

Intermediario III.3

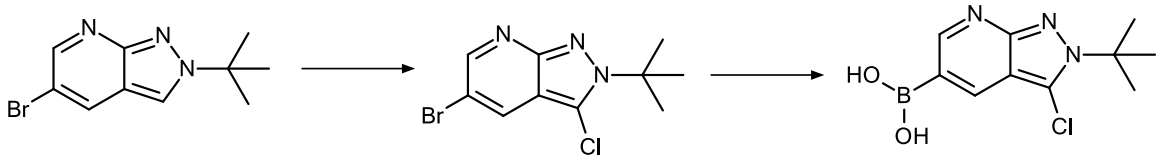
Se agrega 6-bromo-2-trifluorometilimidazo[1,2-a]pirimidina (82 mg, 0,308 mmol) a 1,4-dioxano (1,0 mL). Se agrega bis(pinacolato)diborano (117 mg, 462 mmol) y acetato de potasio (90,6 mg, 0,925 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica pasando una corriente de Argón a través de la mezcla. Se agrega $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21,6 mg, 0,031 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 90 °C y se agita durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra, se suspende nuevamente en una mezcla de agua y ACN y se purifica mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de ACN/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el producto deseado.

$C_7H_5BF_3N_3O_2$ (M=230,9 g/mol)

ESI-MS: 232 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,29 min (Método A)

Síntesis del Intermediario III.4



Int. III.4

5-Bromo-2-tert-butil-3-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

Se agrega 5-bromo-2-*tert*-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,00 g, 3,93 mmol) a acetonitrilo (15 mL) y se agrega *N*-clorosuccinimida (0,58 g, 4,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita a 85 °C durante 12 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra y se suspende nuevamente en agua. Se extrae con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de PE/EtOAc) para dar el producto deseado.

$C_{10}H_{11}BrClN_3$ (M=288,6 g/mol)

ESI-MS: 288 / 290 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,80 min (Método L)

Intermediario III.4

Una solución de 5-bromo-2-*tert*-butil-3-cloro-pirazolo[3,4-b]piridina (0,80 g, 2,77 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,92 g, 3,61 mmol), y acetato de potasio (815 mg, 8,32 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) se purga con N_2 durante 10 min, y luego se agrega [1,1′-bis-

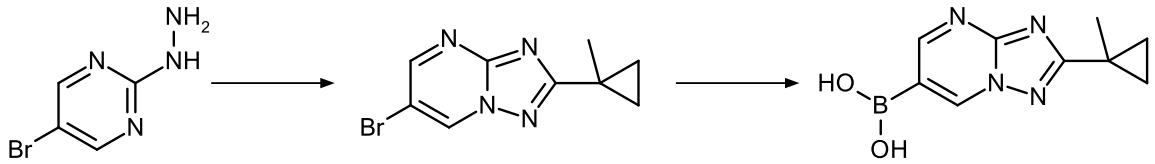
(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, CAS: 72287-26-4) (202 mg, 0,23 mmol). Luego de agitar a 100 °C durante 12 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra y se suspende nuevamente en agua. Se extrae con EtOAc (3x), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa (Welch Xtimate C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 10 mM de NH_4HCO_3) para dar Int. III.4.

$C_{10}H_{13}BClN_3O_2$ (M=253,5 g/mol)

ESI-MS: 254 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,71 min (Método M)

Síntesis del Intermediario III.5



Int. III.5

6-Bromo-2-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Una solución de 5-bromo-2-hidrazinopirimidina (2,0 g, 2,1 mmol) y ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (1,1 g, 2,1 mmol) en cloruro de fosforilo (20 mL) se agita a 100 °C durante 12 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra, se suspende nuevamente en solución acuosa saturada de Na_2CO_3, y se extrae con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra. El producto crudo obtenido se usa sin purificación adicional.

$C_9H_9BrN_4$ (M=253,1 g/mol)

ESI-MS: 253 / 255 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,56 min (Método L)

Intermediario III.5

A una solución de 6-bromo-2-(1-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (0,50 g, 2,0 mmol) en 1,4- dioxano (5 mL) se agregan bis(pinacolato)diboro (0,60 g, 2,4 mmol), acetato de potasio (0,58 g, 3,5 mmol), y [1,1′-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, CAS: 72287-26-4) (0,14 g, 0,19 mmol). Luego de agitar a 100 °C durante 12 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra. La

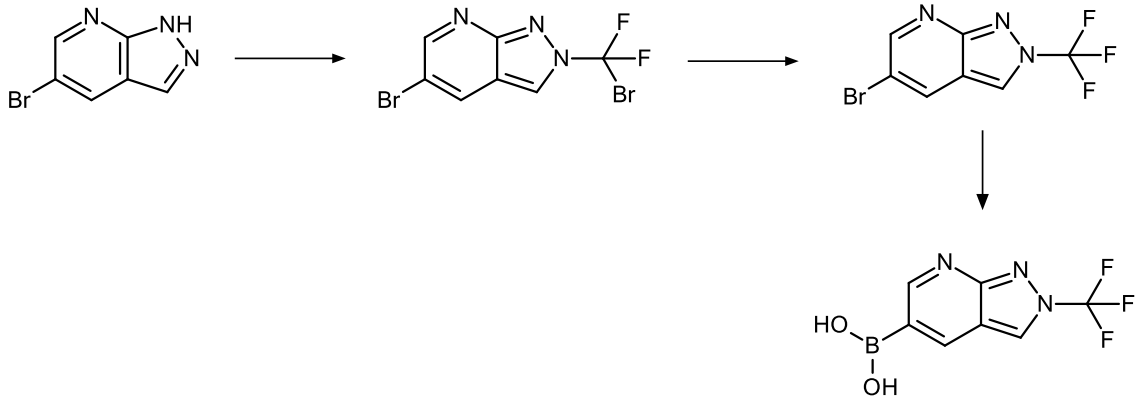
purificación adicional mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de PE/EtOAc, seguido por gradiente de DCM/MeOH) provee Int. III.5.

$C_9H_{11}BN_4O_2$ (M=218,0 g/mol)

ESI-MS: 219 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,42 min (Método L)

Síntesis del Intermediario III.6



Int. III.6

5-Bromo-2-(bromodifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una solución agitada de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (6,00 g, 28,8 mmol) en DMF (200 mL) se agrega hidruro de sodio (1,50 g, 34,5 mmol; 55% en aceite mineral) a 0 °C. Luego de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se trata con dibromodifluorometano (8,3 mL, 86,3 mmol) y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 18 h, se diluye con MeCN/H2O, y se purifica directamente por HPLC preparativa (Xbridge C18, gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar 5-bromo-2-(bromodifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina.

$C_7H_3Br_2F_2N_3$ (M=326,9 g/mol)

ESI-MS: 326 / 328 / 330 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,56 min (Método A)

5-Bromo-2-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

Una solución de 5-bromo-2-(bromodifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,1 g, 6,4 mmol) y tetrafluoroborato de plata (2,5 g, 12 mmol) en DCM (40 mL) se agita a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra, se disuelve nuevamente en DCE (40 mL),

y se agita a 80 °C durante 18 h. La mezcla resultante se concentra, se carga en EXtrelut®, y se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de DCM/MeOHe 100/0 a 1/1) para dar el compuesto del título.

$C_7H_3BrF_3N_3$ (M=266,0 g/mol)

ESI-MS: 266 / 268 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,47 min (Método A)

Intermediario III.6

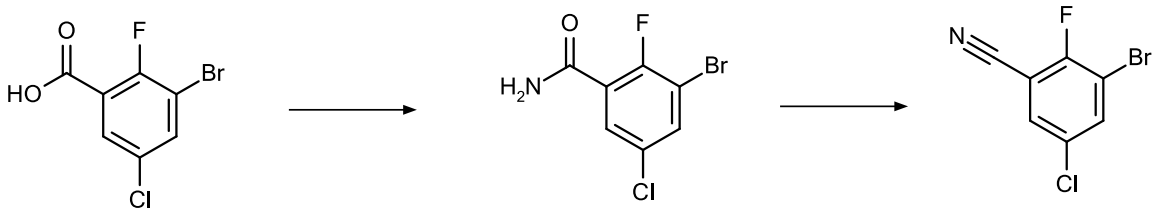
A una solución agitada de 5-bromo-2-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (741 mg, 1,39 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregan bis(pinacolato)diboro (529 mg, 2,09 mmol) y acetato de potasio (409 mg, 4,18 mmol). La mezcla resultante se purga con Ar durante 10 min, y luego se agrega [1,1′-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) ($Pd(dppf)Cl_2$; CAS: 72287-26-4) (102 mg, 0,14 mmol). Luego de agitar a 90 °C durante 5 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra, se disuelve nuevamente en H_2O/MeCN, y se purifica por HPLC preparativa (Xbridge C18, gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar Int. III.6.

$C_7H_5BF_3N_3O_2$ (M=230,9 g/mol)

ESI-MS: 232 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,30 min (Método A)

Síntesis del Intermediario IV



Int. IV

3-Bromo-5-cloro-2-fluorobenzamida

Se suspenden ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico (1,00 g, 3,75 mmol) y HATU (1,49 g, 3,94 mmol) en DMF (10 mL) y se agrega una solución de amoníaco en THF (0,5 M, 37,5 mL, 18,7 mmol). La mezcla resultante se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Se agrega otra alícuota de la solución de amoníaco en THF (0,5 M, 37,5 mL, 18,7 mmol) y la

mezcla se agita durante otras 4 h. Una vez completa la reacción, se diluye con acetato de etilo y solución de NH_4Cl de saturación media. La fase orgánica se lava adicionalmente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar el producto deseado.

$C_7H_4BrClFNO$ (M=252,5 g/mol)

ESI-MS: no detectado

Rt (HPLC): 0,76 min (Método B)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (dd, *J*=5,6, 2,7 Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 7,83 (br s, 1 H), 7,64 (dd, *J*=5,4, 2,7 Hz, 1 H)

Intermediario IV

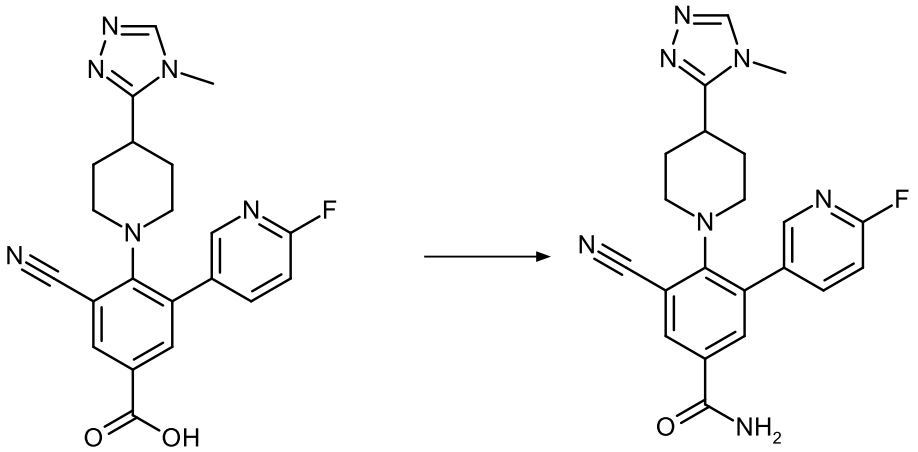
Se agrega 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzamida (850 mg, 3,37 mmol) a diclorometano (20 mL) y se agrega reactivo de Burgess (1,61 g, 6,73 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h y se agrega una segunda porción de reactivo de Burgess (1,61 g, 6,73 mmol). La mezcla se agita durante otras 4 h a temperatura ambiente. Luego se lava con solución acuosa saturada de NaCl, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar el producto deseado.

$C_7H_2BrClFN$ (M=234,4 g/mol)

EI-MS: 233 / 235 [M*]+

Rt (HPLC): 0,97 min (Método B)

Intermediario V



Int. V

ácido 3-ciano-5-(6-fluoropiridin-3-il)-4-[4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]benzoico

Este compuesto se obtiene como subproducto durante la síntesis de ejemplo 15.

$C_{21}H_{19}FN_6O_2$ (M=406,4 g/mol)

ESI-MS: 405 (M-H)-

Rt (HPLC): 0,63 min (Método C)

Intermediario V

Se agregan ácido 3-ciano-5-(6-fluoropiridin-3-il)-4-[4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]benzoico (60,0 mg, 0,140 mmol), HATU (56,0 mg, 0,148 mmol) a DMF (1,0 mL) y se agrega una solución de amoníaco en THF (0,5 M, 1,40 mL, 0,701 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3) para dar el producto deseado.

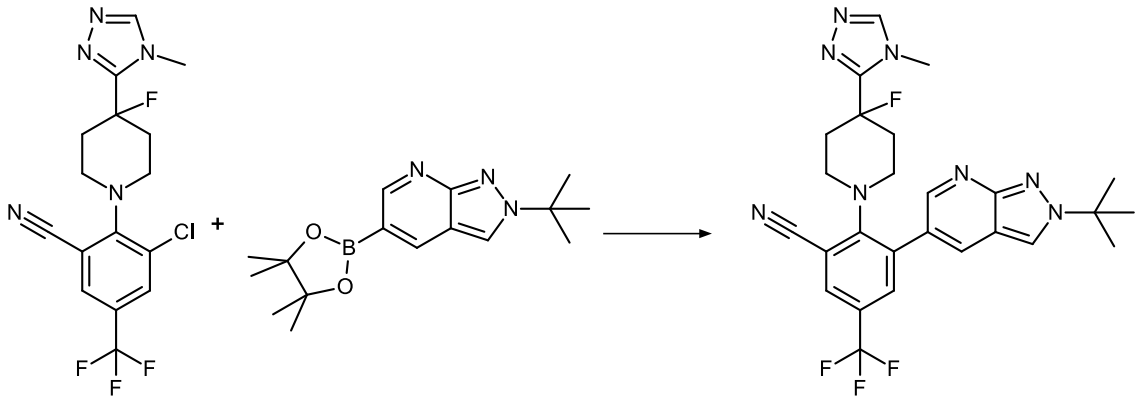
$C_{21}H_{20}FN_7O$ (M=405,4 g/mol)

ESI-MS: 406 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,60 min (Método C)

Preparación de Compuestos Finales

Ejemplo 1



Int. II.1 **Int. III.1** **Ex. 1**

A una mezcla del intermediario II.1 (50 mg, 0,13 mmol) y el intermediario III.1 (33 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agrega carbonato de potasio (2 M en H_2O, 0,13 mL, 0,25 mmol). La mezcla resultante se purga con argón durante 15 min, se agrega [1,1′-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, CAS: 72287-26-4) (9,2 mg, 0,01 mmol), y la mezcla luego se purga con argón durante 3 min. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C y se agita durante 15 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mez-

cla de reacción se diluye con MeCN/H_2O y se filtra. La purificación directa por HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) provee el Ejemplo 1.

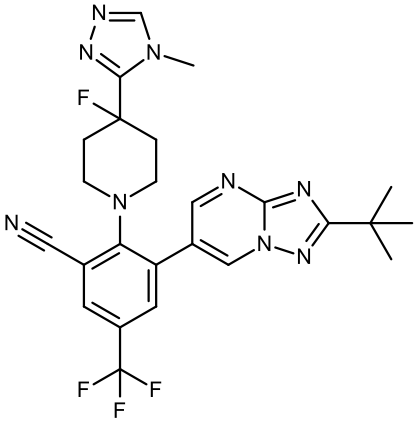
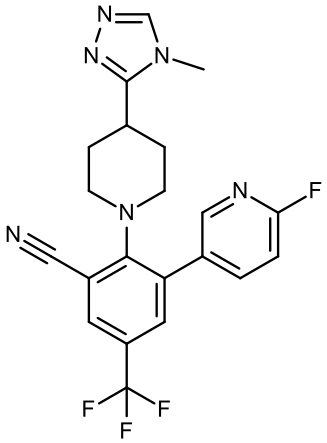
$C_{26}H_{26}F_4N_8$ (M= 526,5 g/mol)

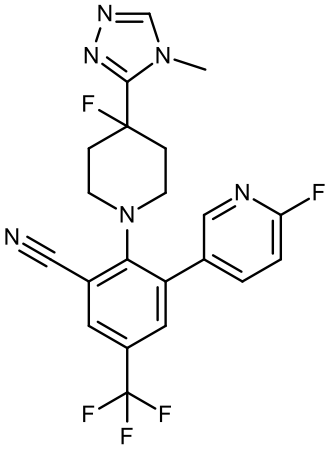
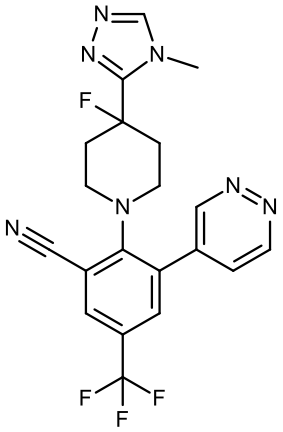
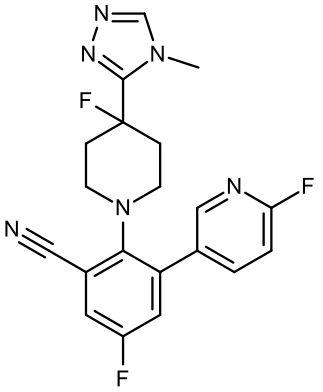
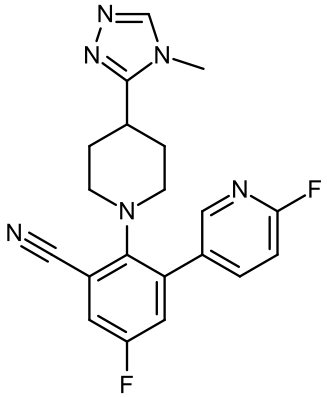
ESI-MS: 527 [M+H]+

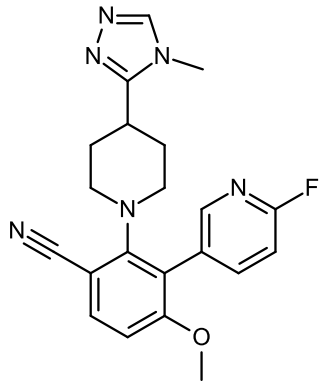
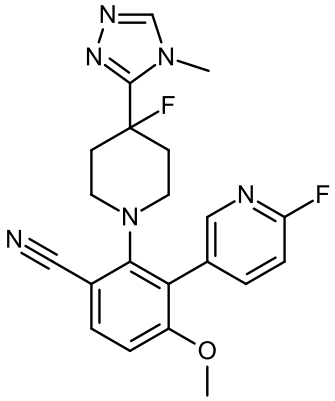
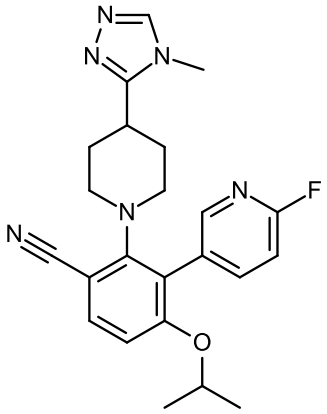
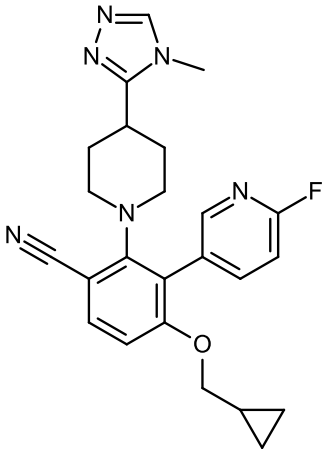
Rt (HPLC): 0,59 min (Método A)

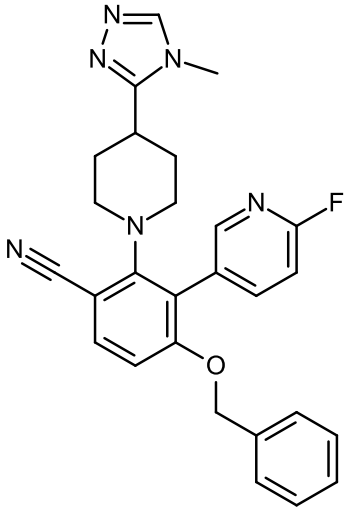
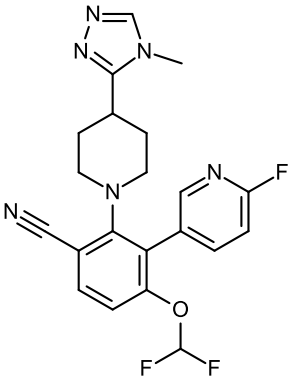
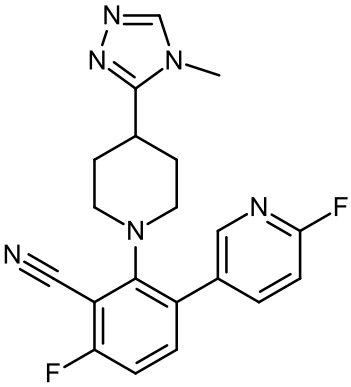
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,66 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,29 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,24 (dd, *J*=2,3, 0,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,88 (m, 1 H), 3,70 (d, *J*=1,6 Hz, 4 H), 3,25 - 3,34 (m, 2 H), 3,11 - 3,22 (m, 2 H), 2,12 - 2,29 (m, 4 H), 1,72 (s, 9 H)

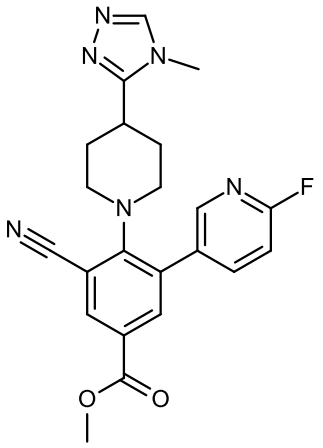
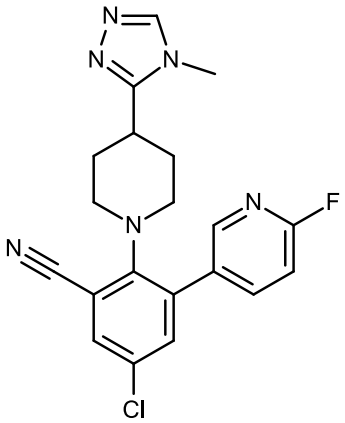
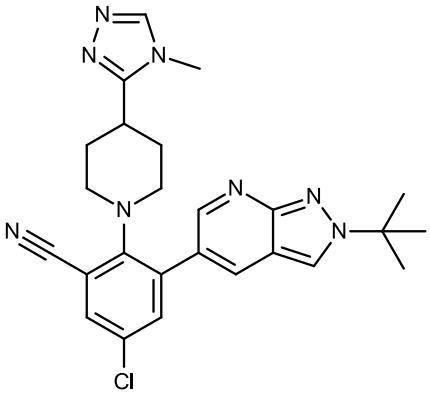
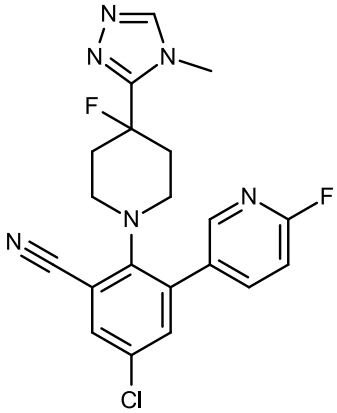
Los siguientes ejemplos se preparan con modificaciones menores del procedimiento del ejemplo 1:

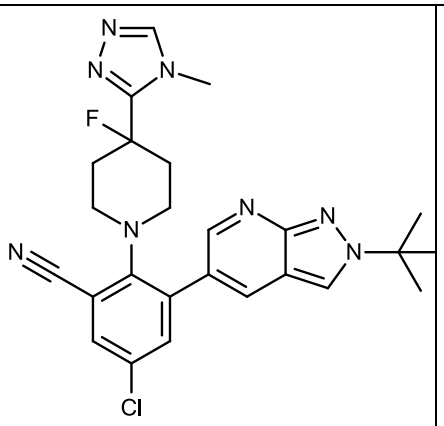
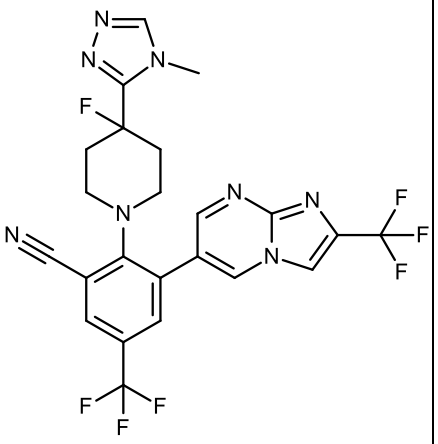
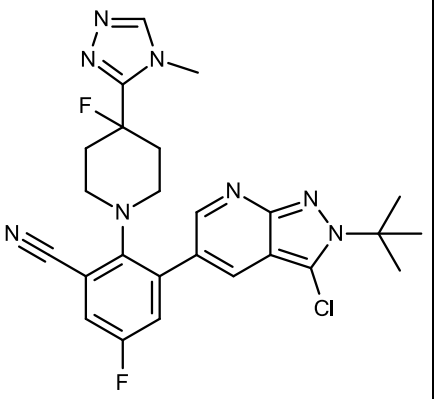
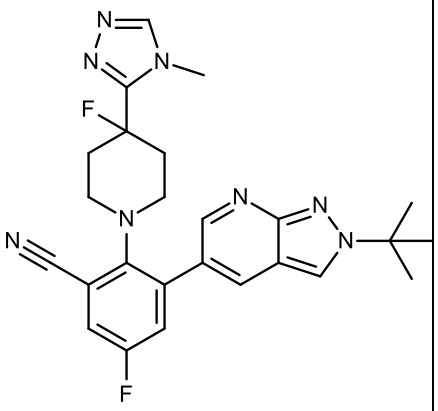
Ej.	Material de partida	Estructura	Modificación del procedimiento general
2	Int. II.1 + Int. III.2		3,0 eq. de solución de K_2CO_3; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)
3	Int. II.2 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		15 h a 95 °C; purificación por SFC preparativa (Torus Diol, MeOH/CO_2, 40 °C), seguida por HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)

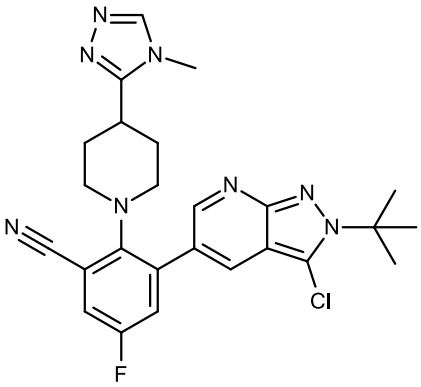
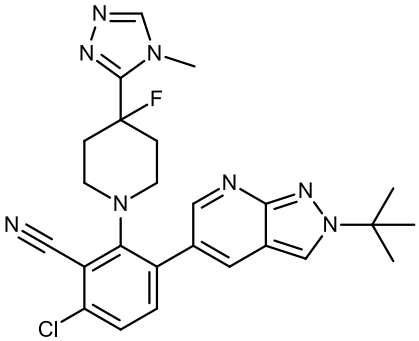
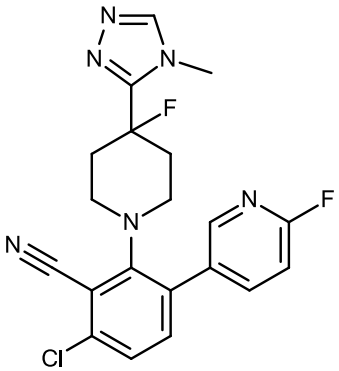
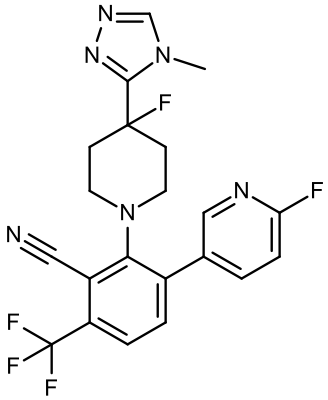
4	Int. II.1 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		12 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3), seguida por SFC preparativa (Torus Diol, MeOH/CO_2, 40 °C)
5	Int. II.1 + 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina		1,5 eq. de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina; 3,0 eq. de solución de Na_2CO_3; 0,1 eq. de $Pd(PPh_3)_4$; 15 h a 100 °C, seguido por 5 h a 120 °C
6	Int. II.3 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,5 eq. de pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 2,2 eq. de solución de Na_2CO_3; 0,1 eq. de XPhos Pd G3 (CAS: 1445085-55-1); 5 h a 80 °C; purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc/MeOH)
7	Int. II.4 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		2,2 eq. de solución de Na_2CO_3, 0,1 eq. de XPhos Pd G3 (CAS: 1445085-55-1); 5 h a 80 °C; purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc/MeOH)

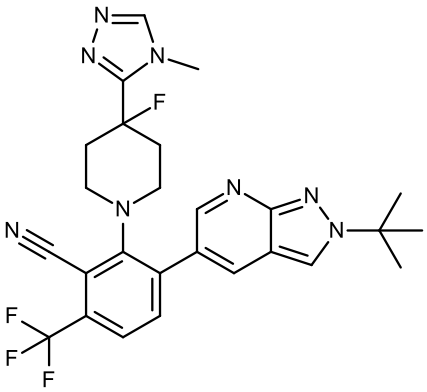
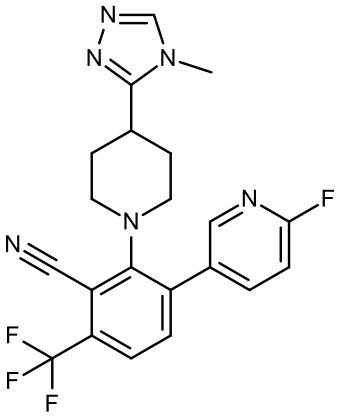
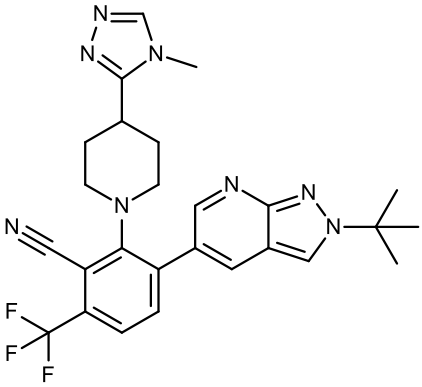
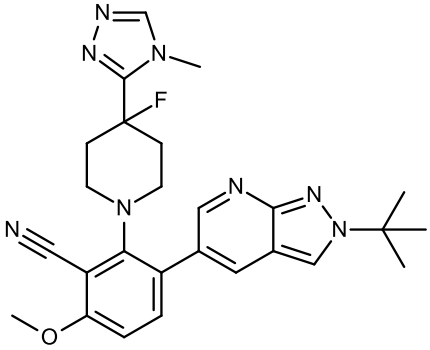
8	Int. II.5 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		4 eq. de solución de K_2CO_3; 0,05 eq. de Pd(dppf)Cl_2; 3 h a 95 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)
9	Int. II.6 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		3 eq. de solución de K_2CO_3; 0,05 eq. de Pd(dppf)Cl_2; 3 h a 95 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)
10	Int. II.7 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,5 eq. de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 4 eq. de solución de K_2CO_3; 4 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
11	Int. II.8 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,5 eq. de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 4 eq. de solución de K_2CO_3; 4 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA), seguida por HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)

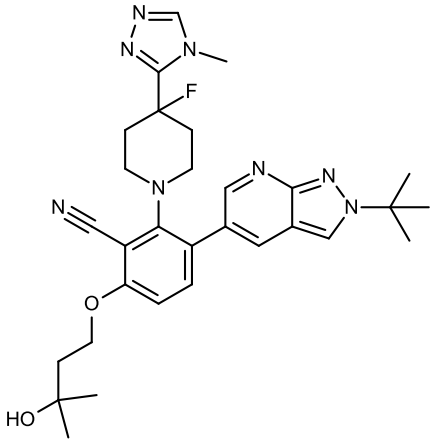
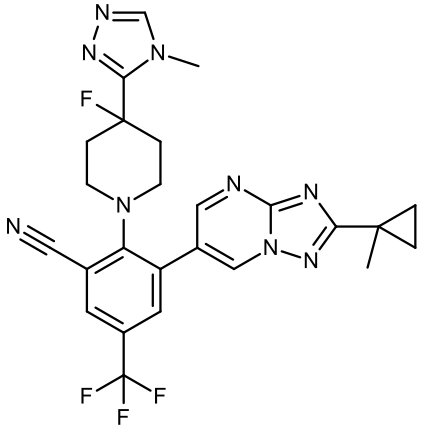
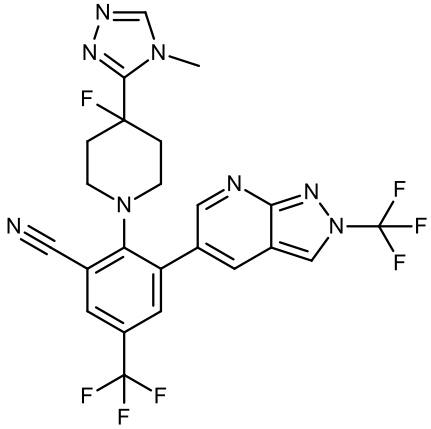
12	Int. II.9 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,5 eq. de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 4 eq. de solución de K_2CO_3; 4 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
13	Int. II.10 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,5 eq. de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 4 eq. de solución de K_2CO_3; 4 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
14	Int. II.11 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		3,2 eq. de solución de Na_2CO_3; 0,05 eq. de XPhos Pd G3 (CAS: 1445085-55-1); 36 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3), seguida por HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)

15	Int. II.12 + pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,8 eq. de pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 2,2. eq. de solución de Na_2CO_3; 0,05 eq. de XPhos Pd G4 (1599466-81-5); 10 h a 80 °C; purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc / MeOH)
16	Int. II.13 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,0 eq de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 4,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 70 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)
17	Int. II.13 + Int. III.1		1,0 eq de Int. III.1; 4,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 70 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)
18	Int. II.14 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,0 eq. de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 4,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 70 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)

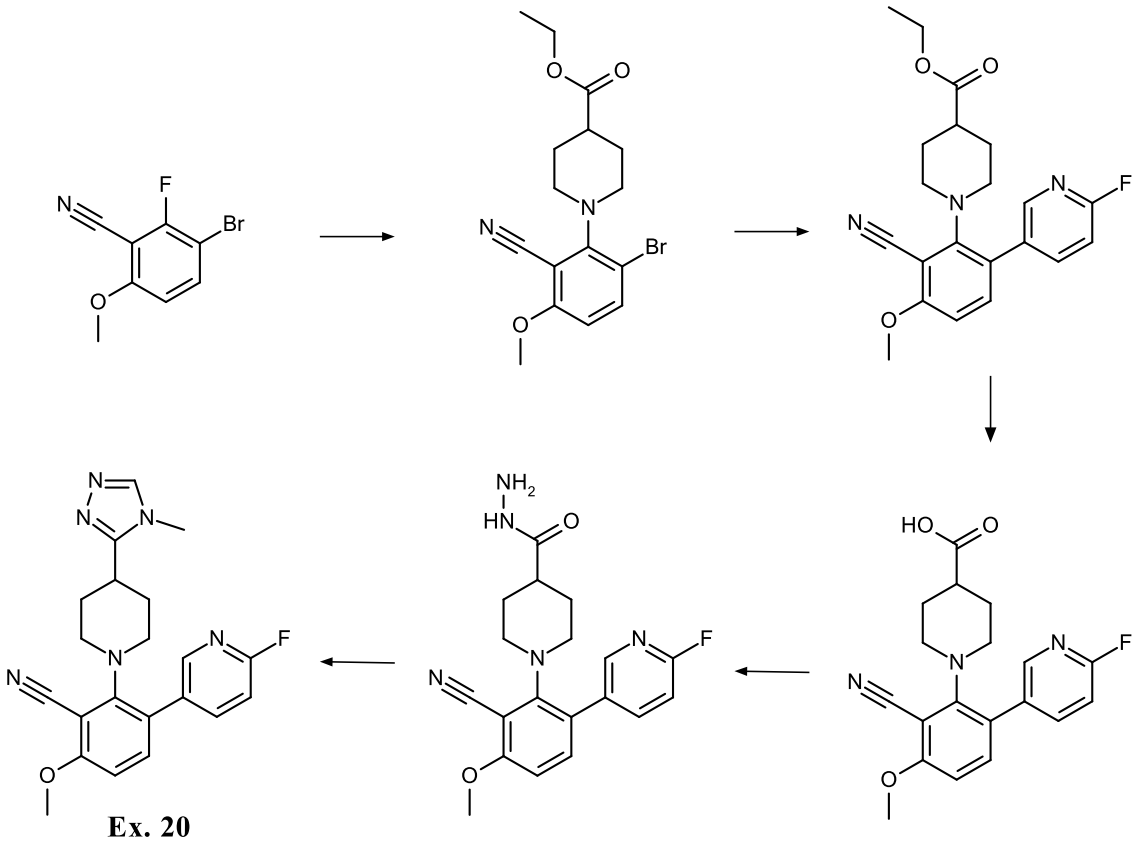
19	Int. II.14 + Int. III.1		1,0 eq de Int. III.1; 4,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 70 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)
22	Int. II.1 + Int. III.3		3,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 100 °C; purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc / MeOH)
24	Int. II.3 + Int. III.4		1,3 eq. de Int. III.4; 3,0 eq. de solución de Na_2CO_3; 2 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
25	Int. II.3 + Int. III.1		1,0 eq. de Int. III.1; 4,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 70 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)

26	Int. II.4 + Int. III.4		2,0 eq. de solución de Na_2CO_3; 2 h a 100 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA), seguida por SFC preparativa (Torus DIOL, MeOH/CO_2, 40 °C)
27	Int. II.15 + Int. III.1		0,71 eq. de Int. III.1; 2,9 eq. de solución de K_3PO_4; 0,04 eq. de XPhos Pd G3; 2 h a 50 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
28	Int. II.15 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		1,0 eq. de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico; 4,0 eq. de solución de K_3PO_4; 0,05 eq. de XPhos Pd G3; 2 h a 40 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
29	Int. II.16 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		3,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 100 °C; purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc / MeOH)

30	Int. II.16 + Int. III.1		1,0 eq. de Int. III.1; 4,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 70 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
31	Int. II.17 + ácido 2-fluoropiridin-5-borónico		3,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 100 °C; purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc / MeOH)
32	Int. II.17 + Int. III.1		4,0 eq. de solución de K_2CO_3; 1 h a 70 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)
33	Int. II.18 + Int. III.1		1,3 eq. de Int. III.1; 3,0 eq. de solución de K_3PO_4; 0,05 eq. de XPhos Pd G3; 2 h a 85 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)

34	Int. II.19 + Int. III.1		1,5 eq. de Int. III.1; 4,0 eq. de solución de K_3PO_4; 0,05 eq. de XPhos Pd G3; 2 h a 85 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA)
35	Int. II.1 + Int. III.5		Se agrega 1,1, 1,2, y 1,2 eq. de Int. III.5 a 0, 4, y 8 h, respectivamente; se agrega 3,0, 3,0, y 3,0 eq. de solución de Na_2CO_3 a 0, 4, y 8 h, respectivamente; se agrega 0,08, 0,08, y 0,08 eq. de XPhos Pd G3 (CAS: 1445085-55-1) a 0, 4, y 8 h, respectivamente; 48 h a 90 °C; purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, MeOH/agua gradiente que contiene 0,1% de TFA)
36	Int. II.1 + Int. III.6		3,5 eq. de solución de Na_2CO_3; 0,08 eq. de XPhos Pd G3; 4 h a 95 °C; purificación mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3)

Síntesis del Ejemplo 20



1-(6-bromo-2-ciano-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (726 mg, 3,00 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (1,2 mL, 7,5 mmol), y DIPEA (2,6 mL, 15 mmol) en DMSO (10 mL) se agita a 100 °C durante 18 h, y luego se agrega más piperidin-4-carboxilato de etilo (1,2 mL, 7,5 mmol). Luego de agitar a 100 °C durante 72 h, la mezcla resultante se diluye con H_2O y se purifica mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3) para dar el compuesto del título.

$C_{16}H_{19}BrN_2O_3$ (M= 367,2 g/mol)

ESI-MS: 367 [M+H]+

Rt (HPLC): 1,13 min (Método E)

1-[2-ciano-6-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metoxifenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Una solución de 1-(6-bromo-2-ciano-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (310 mg, 0,84 mmol), pinacoléster de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico (CAS: 329214-79-1) (297 mg, 1,3 mmol), XPhos Pd G3 (40 mg, 0,08 mmol), y solución acuosa de fosfato de potasio 2 M (1,3 mL, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se purga con argón durante 2 min

y luego se agita a 90 °C durante 18 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtra y se somete directamente a HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3) para dar el compuesto del título.

$C_{21}H_{22}FN_3O_3$ (M= 383,4 g/mol)

ESI-MS: 384 [M+H]+

Rt (HPLC): 1,07 min (Método E)

ácido 1-[2-ciano-6-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metoxifenil]piperidin-4-carboxílico

A una solución de 1-[2-ciano-6-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metoxifenil]piperidin-4-carboxilato de etilo (240 mg, 0,63 mmol) en EtOH (10 mL) se agrega solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,75 mL, 0,75 mmol). Luego de agitar durante 1 h, la reacción se trata con más solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,75 mL, 0,75 mmol) y se agita durante 1 h adicional, y luego se agrega más solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,75 mL, 0,75 mmol). Luego de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se acidifica con ácido acético, y se diluye con H_2O/EtOAc. La fase acuosa se extrae dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentra para dar el compuesto del título, que se usa sin purificación adicional.

$C_{19}H_{18}FN_3O_3$ (M= 355,4 g/mol)

ESI-MS: 356 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,96 min (Método C)

1-[2-Ciano-6-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metoxifenil]piperidin-4-carbohidrazida

A una solución agitada de ácido 1-[2-ciano-6-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metoxifenil]piperidin-4-carboxílico (210 mg, 0,59 mmol) en DMF (10 mL) se agregan hidrato de hidrazina (44 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (0,2 mL, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 min, se trata con HATU (292 mg, 0,77 mmol), y se agita adicionalmente durante 18 h. La reacción se purifica directamente mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3) para dar el compuesto del título.

$C_{19}H_{20}FN_5O_2$ (M= 369,4 g/mol)

ESI-MS: 370 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,81 min (Método C)

Ejemplo 20

A una solución de 1-[2-ciano-6-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metoxifenil]piperidin-4-carbohidrazida (55 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agrega dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (49 µL, 0,37 mmol). Luego de agitar a 50 °C durante 45 min, la mezcla se trata con solución de metilamina en THF 2 M (0,37 mL, 0,74 mmol) y ácido acético (43 µL, 0,74 mmol) y se agita adicionalmente a 90 °C durante 18 h. La purificación directa mediante HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) provee el Ejemplo 20.

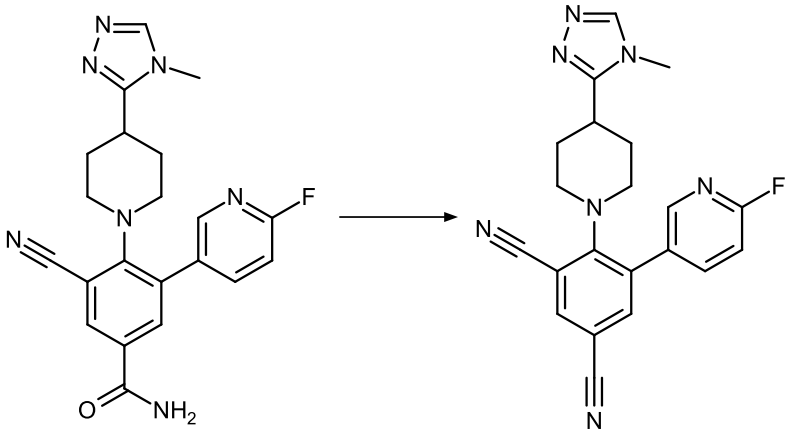
$C_{21}H_{21}FN_6O$ (M= 392,4 g/mol)

ESI-MS: 393 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,81 min (Método C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,98 (s, 1 H), 8,23 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,00 (td, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,15 - 3,25 (m, 2 H), 2,92 - 3,09 (m, 3 H), 1,78 - 1,87 (m, 2 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H)

Síntesis del Ejemplo 21



Int. V **Ex. 21**

Ejemplo 21

Se agrega el intermediario V (18 mg, 44 µmol) a piridina (0,4 mL) y se agrega oxicloruro de fósforo (4,1 µL, 44 µmol). La mezcla de reacción resultante se agita a 60 °C durante 1 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc/MeOH) y HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de NH_3) para dar el producto deseado.

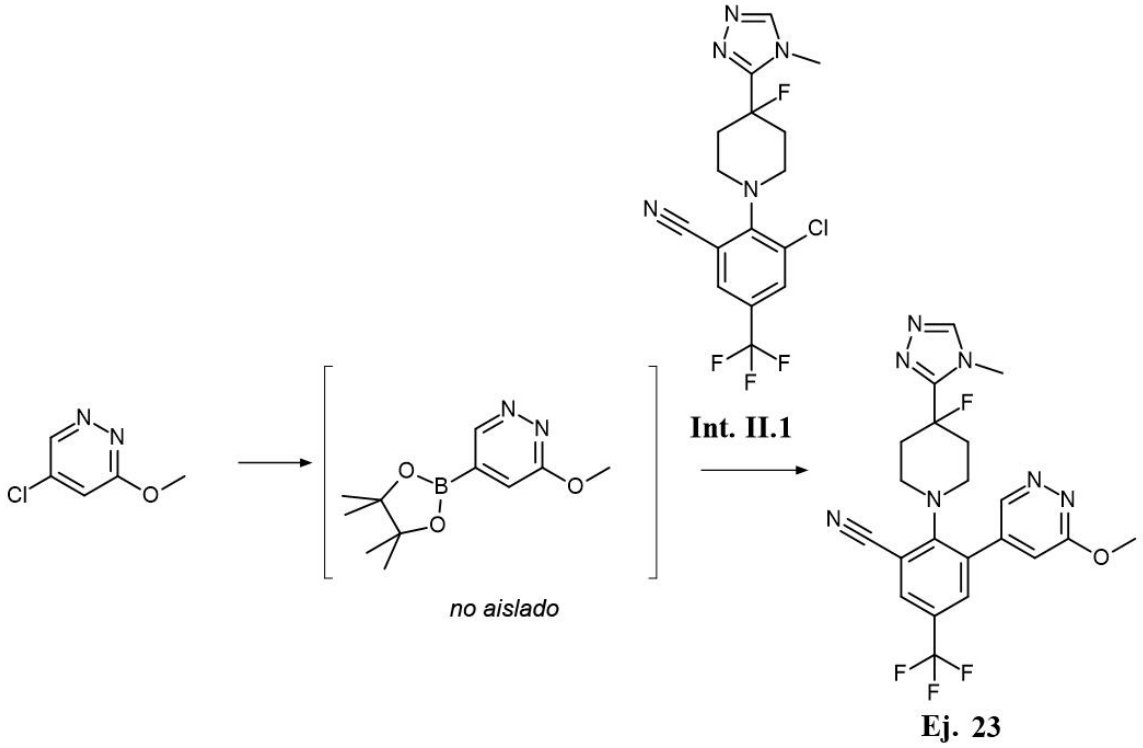
$C_{21}H_{18}FN_7$ (M=387,4 g/mol)

ESI-MS: 388 [M+H]+

Rt (HPLC): 0,60 min (Método F)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,37 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,08 (td, *J*=8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,32 - 3,38 (m, 2 H), 2,88 - 3,01 (m, 3 H), 1,63 - 1,84 (m, 4 H)

Ejemplo 23



Se suspende 5-cloro-3-metoxipiridazina (34,6 mg, 0,23 mmol), acetato de potasio (30,4 mg, 0,31 mmol) y bis(pinacolato)diboro (58,9 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL), y la mezcla resultante se purga con argón durante 15 min. Se agrega complejo dicloruro de [1,1′-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) DCM ($Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, CAS: 95464-05-4) (12,6 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C y se agita durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega el intermediario II.1 (60,0 mg, 0,15 mmol), solución de Na_2CO_3 (2 M en H_2O, 232 µL, 0,46 mmol), y ($Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, CAS: 95464-05-4) (12,6 mg, 0,015 mmol). La mezcla se purga nuevamente con argón durante 3 min, se calienta a 100 °C y se agita durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluye con una mezcla de agua/ACN, se

acidifica con TFA, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente de ACN/agua que contiene 0,1% de TFA) para dar el compuesto deseado.

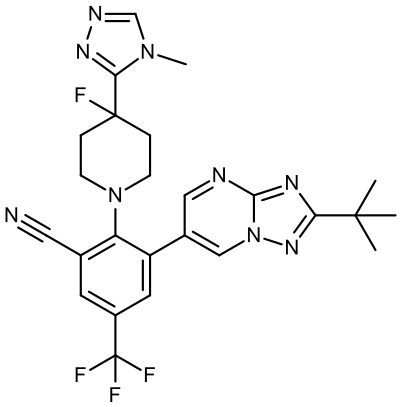
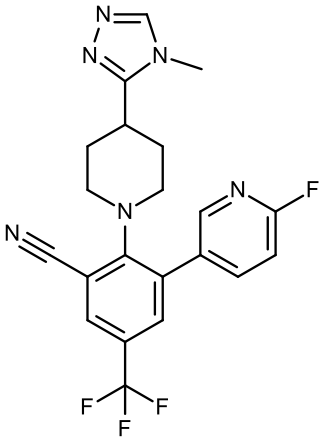
$C_{21}H_{19}F_4N_7O$ (M=461,4 g/mol)

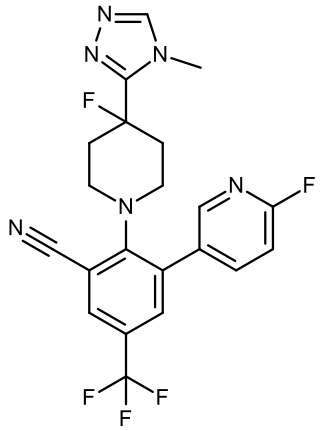
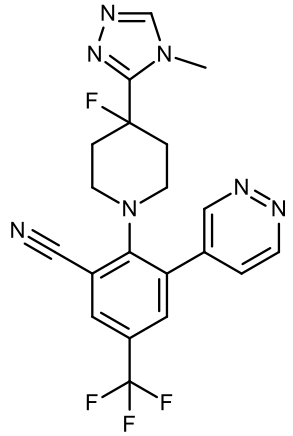
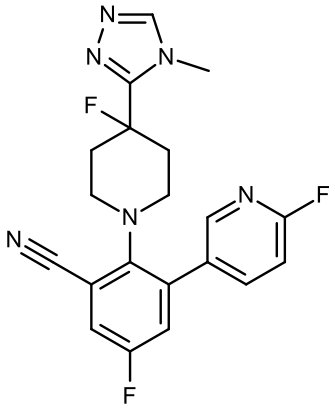
ESI-MS: 462 [M+H]+

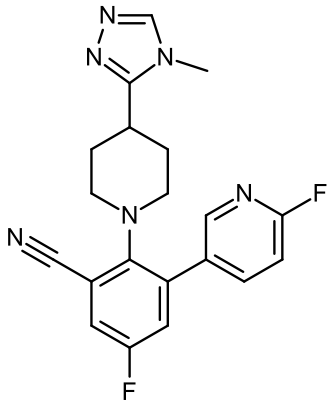
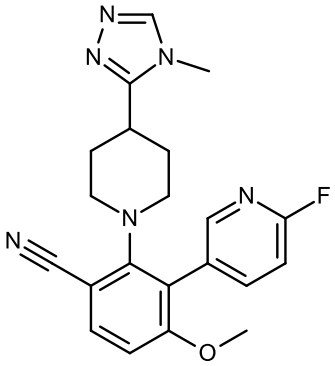
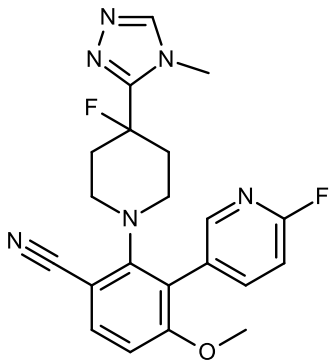
Rt (HPLC): 0,87 min (Método C)

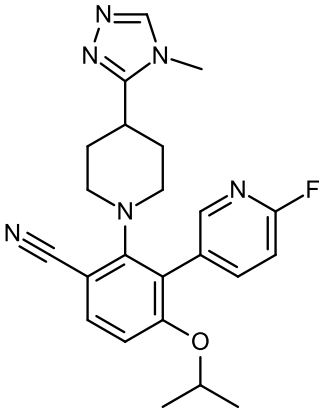
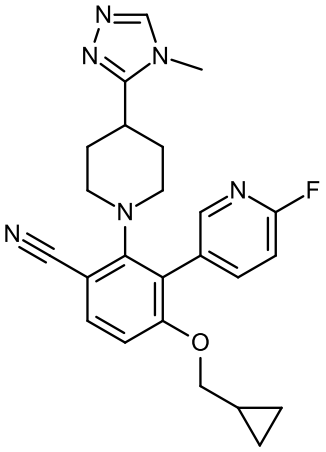
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,32 - 3,16 (m, 4H), 2,26 - 2,08 (m, 4H)

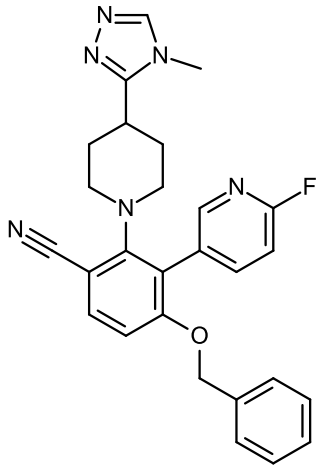
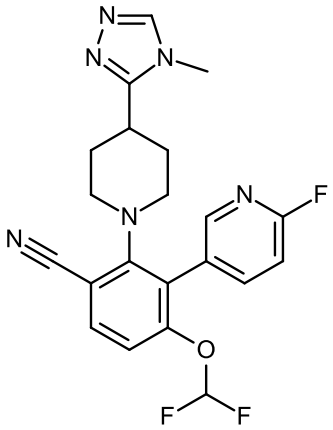
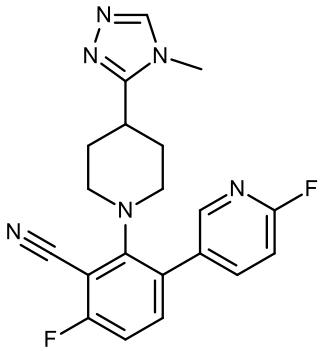
Daros analíticos de los ejemplos sintetizados

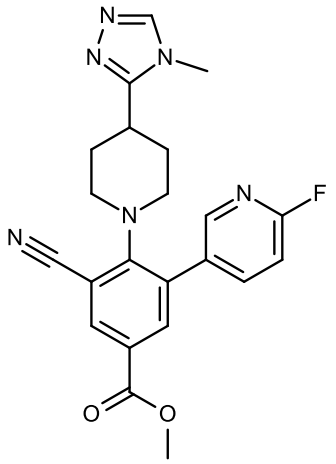
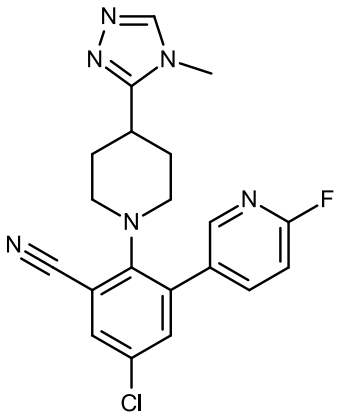
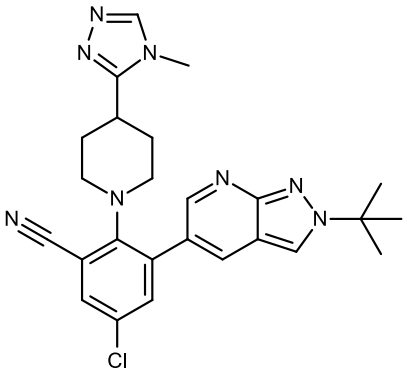
Ejemplo	Estructura	Fórmula Molecular (PM) ESI-MS Tiempo de retención HPLC (método)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ en ppm
2		$C_{25}H_{25}F_4N_9$ (M= 527,5 g/mol) ESI-MS: 528 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,60 min (Método A)	9,53 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,95 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,30 - 8,34 (m, 1 H), 8,11 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J*=1,4 Hz, 3 H), 3,30 - 3,40 (m, 4 H), 2,07 - 2,25 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H)
3		$C_{21}H_{18}F_4N_6$ (M= 430,4 g/mol) ESI-MS: 431 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,51 min (Método A)	8,91 (s, 1 H), 8,34 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 8,11 (td, *J*=8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J*=8,4, 2,7 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,29 - 3,37 (m, 2 H), 3,08 (tt, *J*=11,6, 3,3 Hz, 1 H), 2,96 (br t, *J*=11,5 Hz, 2 H), 1,80 - 1,88 (m, 2 H),

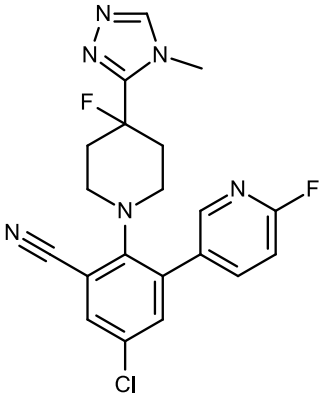
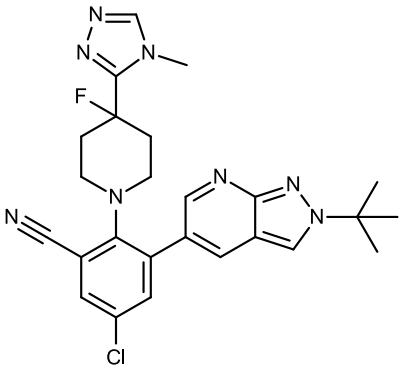
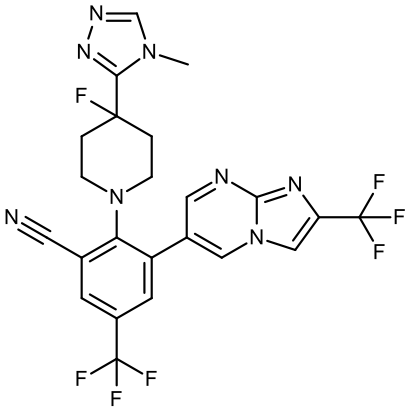
			1,67 (qd, *J*=11,9, 3,4 Hz, 2 H)
4		$C_{21}H_{17}F_5N_6$ (M= 448,4 g/mol) ESI-MS: 449 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,58 min (Método A)	8,47 (s, 1 H), 8,36 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,13 (td, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 3,72 (d, *J*=1,5 Hz, 3 H), 3,11 - 3,26 (m, 4 H), 2,09 - 2,24 (m, 4 H)
5		$C_{20}H_{17}F_4N_7$ (M= 431,4 g/mol) ESI-MS: 432 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,88 min (Método G)	9,37 - 9,41 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (dd, *J*=2,3, 0,6 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J*=1,9, 0,4 Hz, 1 H), 7,86 (dd, *J*=5,3, 2,4 Hz, 1 H), 3,73 (d, *J*=1,6 Hz, 3 H), 3,18 - 3,29 (m, 4 H), 2,04 - 2,24 (m, 4 H)
6		$C_{20}H_{17}F_3N_6$ (M= 398,4 g/mol) ESI-MS: 399 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,83 min (Método B)	8,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dt, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 3,1, 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 3,1, 8,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,7, 8,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,19 (br s, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,19 - 1,98 (m, 4H)

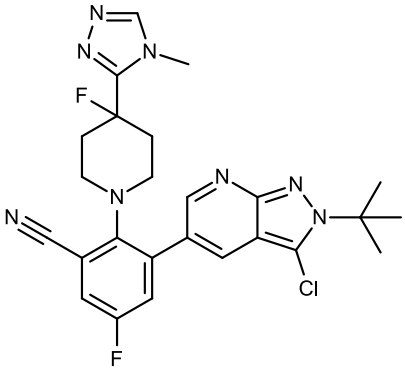
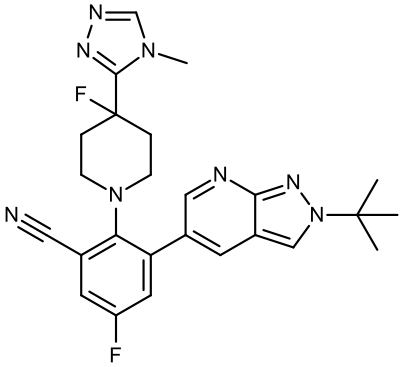
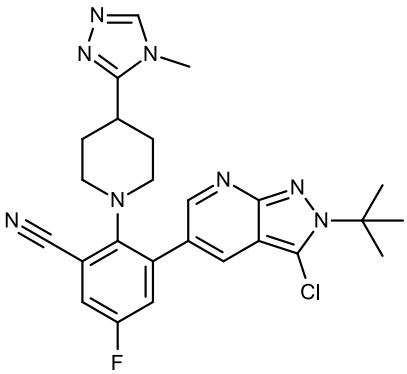
7		$C_{20}H_{18}F_2N_6$ (M= 380,4 g/mol) ESI-MS: 381 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,74 min (Método C)	8,31 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,08 (td, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J*=8,0, 3,1 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J*=8,9, 3,1 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J*=8,4, 2,7 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,09 - 3,16 (m, 2 H), 2,90 - 3,06 (m, 2 H), 2,82 (s, 1 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,51 - 1,69 (m, 2 H)
8		$C_{21}H_{21}FN_6O$ (M= 392,4 g/mol) ESI-MS: 393 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,43 min (Método A)	8,28 (s, 1 H), 8,10 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 7,90 (td, *J*=8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J*=8,4, 2,7 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 2,70 - 2,92 (m, 3 H), 1,66 - 1,75 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H)
9		$C_{21}H_{20}F_2N_6O$ (M= 410,4 g/mol) ESI-MS: 411 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,53 min (Método D)	8,45 (s, 1 H), 8,13 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 7,93 (td, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J*=8,4, 2,7 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,70 (d, *J*=1,6 Hz, 3 H), 2,93 - 3,14 (m, 4 H), 1,88 - 2,15 (m, 4 H)

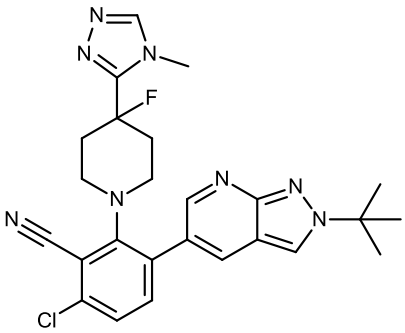
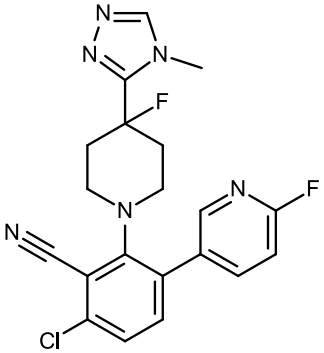
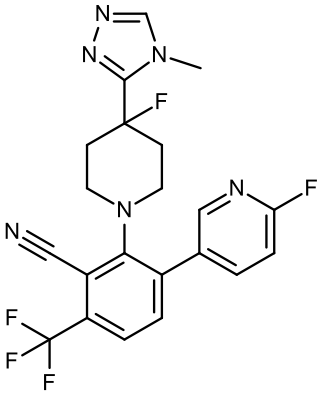
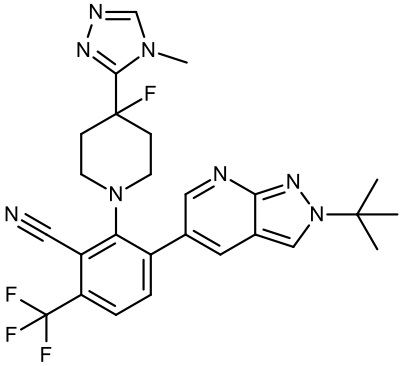
10		$C_{23}H_{25}FN_6O$ (M= 420,5 g/mol) ESI-MS: 421 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,80 min (Método C)	8,94 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,89 (td, *J*=8,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,26 (dd, *J*=8,4, 2,7 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H), 4,67 (spt, *J*=6,0 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,15 (br d, *J*=11,5 Hz, 2 H), 2,95 (tt, *J*=11,7, 3,2 Hz, 1 H), 2,73 - 2,90 (m, 2 H), 1,71 - 1,81 (m, 2 H), 1,44 - 1,64 (m, 2 H), 1,14 (d, *J*=6,0 Hz, 6 H)
11		$C_{24}H_{25}FN_6O$ (M= 432,5 g/mol) ESI-MS: 433 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,79 min (Método C)	8,99 (s, 1 H), 8,12 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,93 (td, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 3,90 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,11 - 3,20 (m, 2 H), 2,92 - 3,04 (m, 1 H), 2,75 - 2,92 (m, 2 H), 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 0,97 - 1,11 (m, 1 H), 0,40 - 0,47 (m, 2 H), 0,14 - 0,21 (m, 2 H)

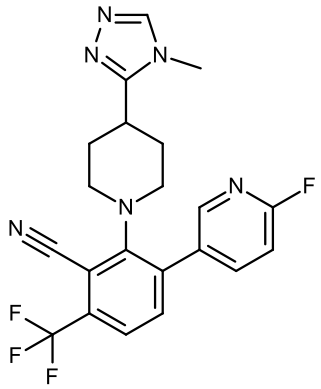
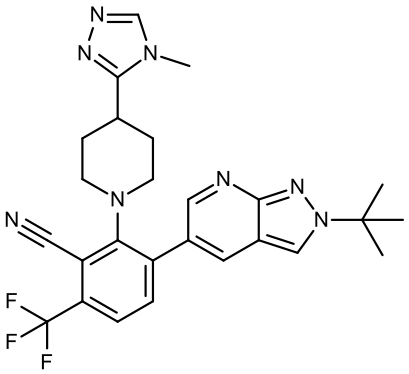
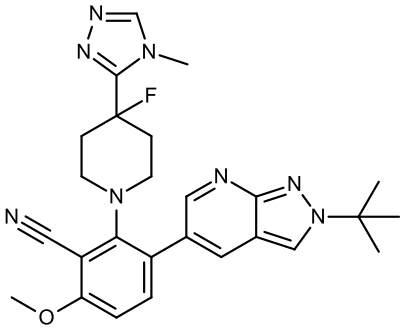
12		$C_{27}H_{25}FN_6O$ (M= 468,5 g/mol) ESI-MS: 469 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,83 min (Método C)	8,92 (s, 1 H), 8,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,97 (td, *J*=8,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 5 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,11 - 3,24 (m, 2 H), 2,90 - 3,02 (m, 1 H), 2,77 - 2,89 (m, 1 H), 1,72 - 1,81 (m, 2 H), 1,44 - 1,63 (m, 2 H)
13		$C_{21}H_{19}F_3N_6O$ (M= 428,4 g/mol) ESI-MS: 429 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,75 min (Método C)	8,99 (s, 1 H), 8,18 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,99 (td, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J*=72,9 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,14 - 3,30 (m, 2 H), 3,00 (tt, *J*=11,5, 3,2 Hz, 1 H), 2,74 - 2,94 (m, 2 H), 1,78 (br d, *J*=11,5 Hz, 2 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H)
14		$C_{20}H_{18}F_2N_6$ (M= 380,4 g/mol) ESI-MS: 381 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,81 min (Método C)	9,05 (s, 1 H), 8,27 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,04 (td, *J*=8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J*=8,7, 6,9 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J*=8,6 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,23 - 3,32 (m, 2 H), 3,09 (tt, *J*=11,6, 3,4 Hz, 1 H), 2,98 (br t,

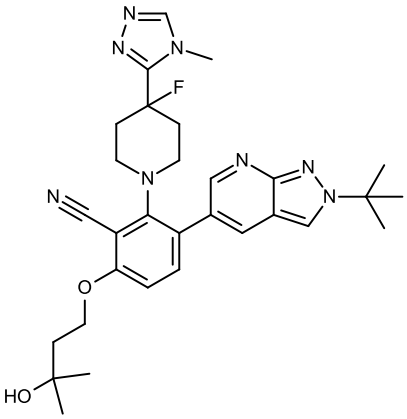
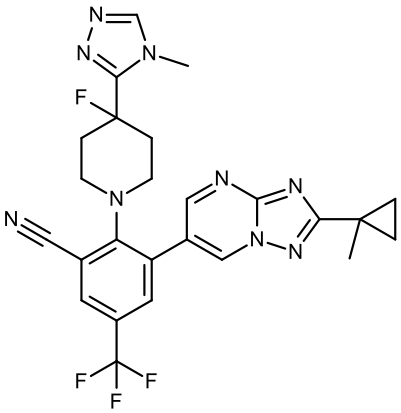
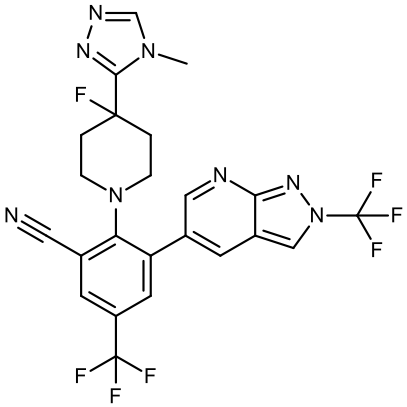
			J=11,6 Hz, 2 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,63 (qd, *J*=11,9, 3,3 Hz, 2 H)
15		$C_{22}H_{21}FN_6O_2$ (M= 420,4 g/mol) ESI-MS: 421 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,73 min (Método C)	9,03 (s, 1 H), 8,32 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 8,10 (td, *J*=8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J*=8,4, 2,6 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,30 - 3,39 (m, 2 H), 3,08 - 3,17 (m, 1 H), 2,97 (s, 2 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 1,68 (qd, *J*=12,1, 3,7 Hz, 3 H)
16		$C_{20}H_{18}ClFN_6$ (M= 396,8 g/mol) ESI-MS: 397 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,73 min (Método H)	8,33 (s, 1 H), 8,30 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,08 (td, *J*=8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J*=8,4, 2,6 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,14 - 3,21 (m, 2 H), 2,94 (br t, *J*=11,1 Hz, 2 H), 2,85 (tt, *J*=11,5, 3,8 Hz, 1 H), 1,71 - 1,79 (m, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H)
17		$C_{25}H_{27}ClN_8$ (M= 475,0 g/mol) ESI-MS: 476 M+H)+ Rt (HPLC): 0,78 min (Método H)	8,58 - 8,61 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,20 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 2,93 (br t, *J*=10,6 Hz, 1 H), 2,82 (tt, *J*=11,1, 3,9 Hz, 1 H),

			1,61 - 1,78 (m, 13 H)
18		$C_{20}H_{17}ClF_2N_6$ (M= 414,8 g/mol) ESI-MS: 415 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,77 min (Método H)	8,47 (s, 1 H), 8,33 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,10 (td, *J*=8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J*=1,6 Hz, 3 H), 3,04 - 3,21 (m, 4 H), 2,02 - 2,20 (m, 4 H)
19		$C_{25}H_{26}ClFN_8$ (M= 493,0 g/mol) ESI-MS: 494 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,80 min (Método H)	8,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,22 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 3,68 (d, *J*=1,5 Hz, 3 H), 3,10 - 3,21 (m, 4 H), 2,07 - 2,23 (m, 4 H), 1,71 (s, 9 H)
22		$C_{23}H_{17}F_7N_8$ (M= 538,4 g/mol) ESI-MS: 539 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,78 min (Método H)	9,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,56 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 3,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H), 3,34 – 3,39 (m, 4 H), 2,26 - 2,13 (m, 4 H)

24		$C_{25}H_{25}ClF_2N_8$ (M= 511,0 g/mol) ESI-MS: 511 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,99 min (Método E)	8,74 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J* = 3,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 2,9, 8,9 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,38 - 3,03 (m, 4 H), 2,20 - 1,96 (m, 4 H), 1,83 (s, 9 H)
25		$C_{25}H_{26}F_2N_8$ (M= 476,5 g/mol) ESI-MS: 477 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,70 min (Método J)	8,69 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 3,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 3,0, 8,9 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J* = 1,4 Hz, 3 H), 3,29 - 3,04 (m, 4 H), 2,20 - 1,99 (m, 4 H), 1,71 (s, 9 H)
26		$C_{25}H_{26}ClFN_8$ (M= 493,0 g/mol) ESI-MS: 493 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,95 min (Método E)	8,71 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 3,1, 8,0 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 3,0, 8,9 Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,21 (br d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 3,13 – 2,95 (m, 2 H), 2,94 - 2,83 (m, 1 H), 1,84 (s, 9 H), 1,77 (br d, *J* = 10,5 Hz, 2 H), 1,69 - 1,51 (m, 2 H)

27		$C_{25}H_{26}ClFN_8$ (M= 493,0 g/mol) ESI-MS: 493/495 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,93 min (Método C)	8,64 - 8,61 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,60 - 7,57 (m, 1 H), 7,52 - 7,49 (m, 1 H), 3,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 3 H), 3,25 - 3,07 (m, 4 H), 2,26 - 2,07 (m, 4 H), 1,71 (s, 9 H)
28		$C_{20}H_{17}ClF_2N_6$ (M= 414,8 g/mol) ESI-MS: 415/417 [M+H]+ Rt (HPLC): 1,42 min (Método N)	
29		$C_{21}H_{17}F_5N_6$ (M= 448,4 g/mol) ESI-MS: 449 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,77 min (Método G)	8,47 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,10 (dt, *J* = 2,5, 8,2 Hz, 1 H), 7,80 - 7,70 (m, 2 H), 7,37 (dd, *J* = 2,6, 8,4 Hz, 1 H), 3,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 3 H), 3,23 - 3,08 (m, 4 H), 2,17 (br d, *J* = 17,7 Hz, 4 H)
30		$C_{26}H_{26}F_4N_8$ (M= 526,5 g/mol) ESI-MS: 527 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,75 min (Método K)	8,69 - 8,62 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,79 - 7,75 (m, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 1 H), 3,73 - 3,67 (m, 3 H), 3,30 - 3,05 (m, 4 H), 2,31 -

			2,11 (m, 4 H), 1,72 (s, 9 H)
31		$C_{21}H_{18}F_4N_6$ (M= 430,4 g/mol) ESI-MS: 431 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,73 min (Método G)	8,33 - 8,28 (m, 2H), 8,09 (dt, *J* = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,01 - 2,80 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 4H)
32		$C_{26}H_{27}F_3N_8$ (M= 508,5 g/mol) ESI-MS: 509 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,77 min (Método F)	8,63 (s, 1H), 8,61 - 8,58 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,37 – 3,29 (m, 2H), 3,00 - 2,76 (m, 3H), 1,83 - 1,67 (m, 13H)
33		$C_{26}H_{29}FN_8O$ (M= 488,6 g/mol) ESI-MS: 489 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,61 min (Método K)	8,62 - 8,59 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,16 (br s, 4H), 2,13 (br d, *J* = 17,6 Hz, 4H), 1,71 (s, 9H)

34		$C_{30}H_{37}FN_8O_2$ (M= 560,7 g/mol) ESI-MS: 561 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,88 min (Método C)	8,62 - 8,57 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,28 (br t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,16 (br s, 4H), 2,13 (br d, *J* = 17,7 Hz, 4H), 1,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,71 (s, 9H), 1,20 (s, 6H)
35		$C_{25}H_{23}F_4N_9$ (M= 525,5 g/mol) ESI-MS: 526 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,83 min (Método O)	9,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,38 - 3,24 (m, 4H), 2,23 - 2,05 (m, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,30 - 1,25 (m, 2H), 0,99 - 0,95 (m, 2H)
36		$C_{23}H_{17}F_7N_8$ (M= 538,4 g/mol) ESI-MS: 539 [M+H]+ Rt (HPLC): 0,67 min (Método D)	9,34 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,46 - 8,43 (m, 2H), 8,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,67 (m, 3H), 3,31 - 3,18 (m, 4H), 2,23 - 2,05 (m, 4H)

Métodos de HPLC analítica

Método A

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de TFA)	Vol% ACN	Flujo [mL/min]
0,00	99	1	1,6
0,02	99	1	1,6
1,00	0	100	1,6
1,10	0	100	1,6

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: Xbridge (Waters) BEH C18_2,1 x 30 mm_1,7µm; temperatura de columna: 60°C

Método B

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de TFA)	Vol% ACN	Flujo [mL/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Descripción del dispositivo: Agilent 1200; Columna analítica: Zorbax (Agilent) Stable-Bond C18_3,0 x 30 mm_1,8 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método C

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de TFA)	Vol% ACN	Flujo [mL/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Descripción del dispositivo: Agilent 1200; Columna analítica: Sunfire (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60°C

Método D

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de NH_3)	Vol% ACN	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,3
0,02	95	5	1,3
1,00	0	100	1,3
1,30	0	100	1,3

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: XBridge (Waters) BEH C18_2,1 x 30 mm_2,5µm; temperatura de columna: 60°C

Método E

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de NH_3)	Vol% ACN	Flujo [mL/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Descripción del dispositivo: Agilent 1200; Columna analítica: Xbridge (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm**;** temperatura de columna: 60°C

Método F

tiempo (min)	Vol.% agua (incl. 0,1 % de NH_3)	Vol. % ACN	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: XBridge (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método G

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de TFA)	Vol% ACN	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: XBridge (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método H

tiempo (min)	Vol.% agua (incl. 0,1 % de NH_3)	Vol. % ACN	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: Xbridge (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60°C

Método I

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,04% de TFA)	Vol% ACN (incl. 0,02% de TFA)	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,5
0,70	5	95	1,5
1,16	5	95	1,5
1,50	95	5	1,5

Columna analítica: Kinetex EVO C18_2,1 x 30 mm_5 µm; temperatura de columna: 40°C

Método J

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1%TFA)	Vol% ACN (incl. 0,08% de TFA)	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: Sunfire (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60°C

Método K

tiempo (min)	Vol.% agua (incl. 0,1 % de TFA)	Vol% ACN (incl. 0,1% FA)	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: Sunfire (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm**;** temperatura de columna: 60°C

Método L

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,04% de TFA)	Vol% CAN (incl. 0,02% de TFA)	Flujo [mL/min]
0,01	90	10	1,5
0,80	0	100	1,5
1,30	0	100	1,5

Descripción del dispositivo: Shimadzu LC-20ADXR; Columna analítica: Halo C18_3,0 x 30 mm_5 µm; temperatura de columna: 40°C

Método M

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,04% de TFA)	Vol% CAN (incl. 0,02% de TFA)	Flujo [mL/min]

0,01	95	5	1,5
0,70	5	95	1,5
1,16	5	95	1,5
1,50	95	5	
1,51	95	5	

Descripción del dispositivo: Agilent 1200 HPLC; Columna analítica: Halo C18_3,0 x 30 mm_5 µm; temperatura de columna: 40°C

Método N

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de TFA)	Vol% MeOH	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,8
0,25	95	5	1,8
1,7	0	100	1,8
1,75	0	100	2,5
1,9	0	100	2,5

Descripción del dispositivo: Agilent 1200 HPLC; Columna analítica: Sunfire C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60°C

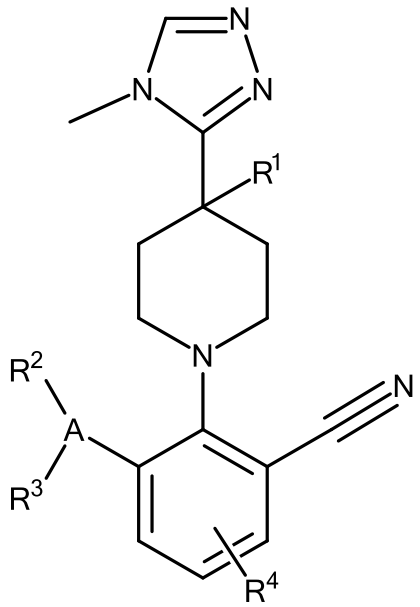
Método O

tiempo (min)	Vol% agua (incl. 0,1% de TFA)	Vol% ACN	Flujo [mL/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5

Descripción del dispositivo: Waters Acquity; Columna analítica: Sunfire (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60°C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (**I**)



(**I**)

donde

A es **A1a** que es un anillo mono-heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos miembros heteroatómicos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

donde al menos uno de los miembros heteroatómicos es nitrógeno;

o **A** es **A1b** que es un anillo heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que contiene entre uno y cuatro miembros heteroatómicos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde al menos dos de los miembros heteroatómicos son nitrógeno;

R^1 se selecciona del grupo **R1a**, que consiste en H, C_{1-4}-alquilo y halo;

R^2 se selecciona del grupo **R2a**, que consiste en H, halo, hidroxi, C_{1-6}-alquilo, C_{2-6}-alquinilo, C_{3-6}-cicloalquilo, 1-metil-C_{3-6}-cicloalquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-6}-alquilo, HO-C_{1-6}-alquilo, C_{1-6}-alquiloxi, C_{1-4}-alquil-O-H_2CH_2C-O-, C_{3-6}-cicloalquiloxi, C_{3-6}-cicloalquil-H_2C-O-, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquiloxi, C_{1-6}-alquil-O-C(O)-, H_2N-C(O)- y C_{1-6}-alquil-NH-C(O)-;

R^3 se selecciona del grupo **R3a**, que consiste en H, C_{1-4}-alquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquilo y halo;

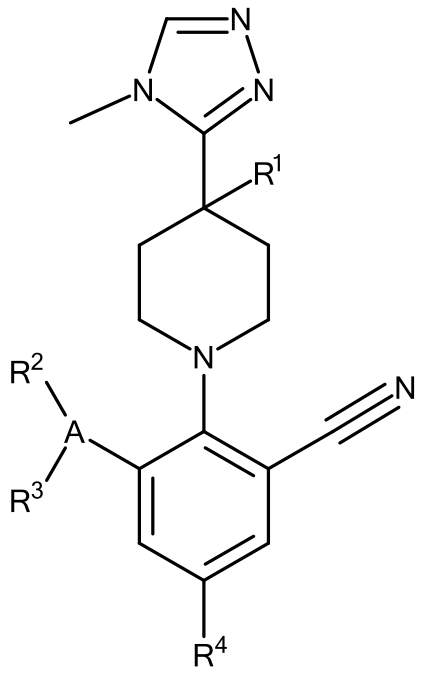
R^4 se selecciona del grupo **R4a**, que consiste en halo, C_{1-4}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, -CN, C_{1-6}-alquiloxi, C_{1-6}-alquil-O-C(O)-, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquiloxi, C_{3-6}-cicloalquiloxi, C_{3-6}-cicloalquil-H_2C-O-, benciloxi, $(HO)(H_3C)_2$-C- y HO-$C(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la reivindicación 1, donde **A** se selecciona del grupo **A5** que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, 2H-pirazolo[3,4-b]piridinilo y imidazo[1,2-a]pirimidinilo;
o una sal del mismo.

3. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde **R^2** es **R2b**, que consiste en H, halo, C_{1-4}-alquilo, C_{3-4}-cicloalquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-6}-alquilo, 1-metil-C_{3-6}-cicloalquilo, C_{1-4}-alquiloxi y C_{3-4}-cicloalquiloxi;
o una sal del mismo.

4. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde **R^4** se selecciona del grupo **R4b**, que consiste en halo, -CN, C_{1-4}-alquilo, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{1-6}-alquiloxi, C_{1-6}-alquil-O-C(O)-, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquilo, F_{1-9}-fluoro-C_{1-4}-alquiloxi, C_{3-6}-cicloalquiloxi, C_{3-6}-cicloalquil-H_2C-O-, benciloxi, $(HO)(H_3C)_2$-C- y HO-$C(H_3C)_2H_2CH_2C$-O-;
o una sal del mismo.

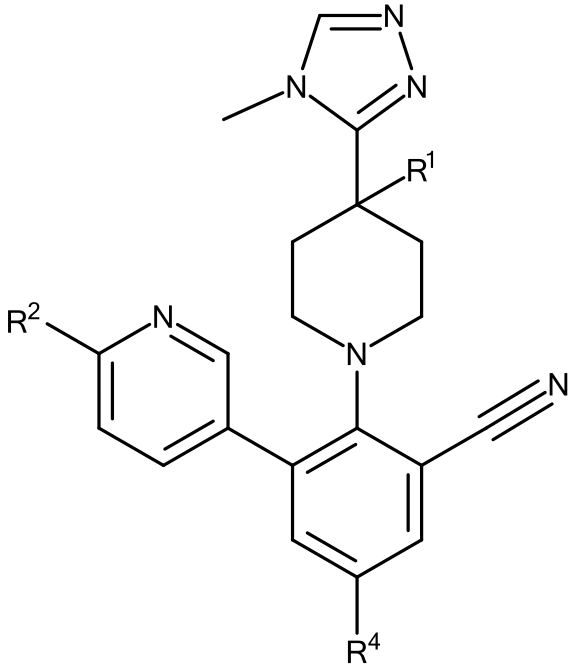
5. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (**1-c**)



(**I-c**)

o una sal del mismo.

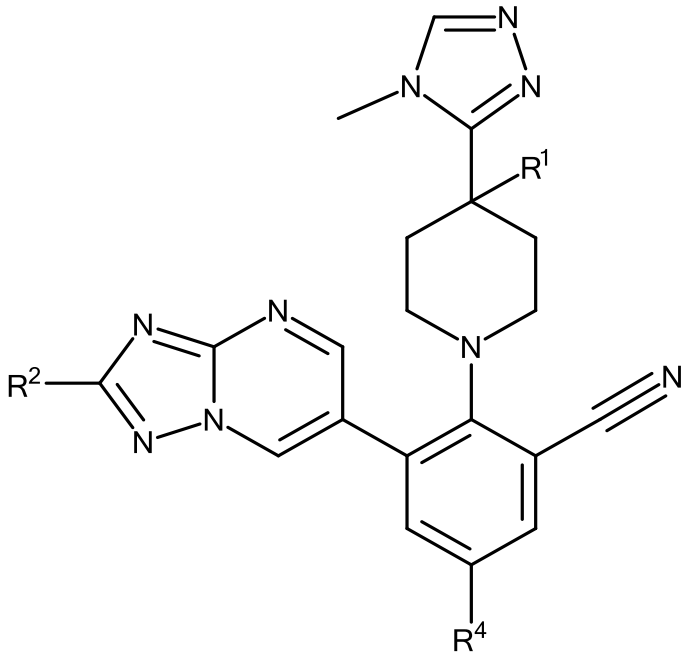
6. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (**1-f**)



(**I-f**)

o una sal del mismo.

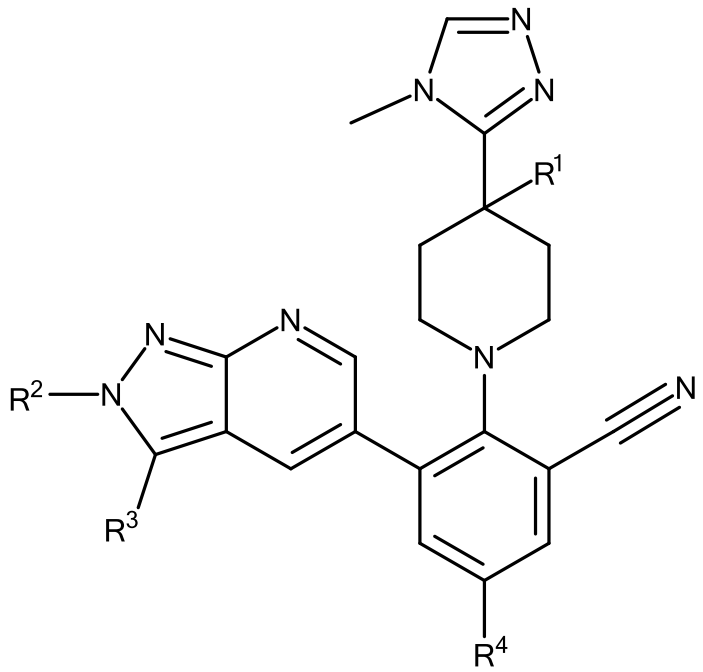
7. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (**1-j**)



(**I-j**)

o una sal del mismo.

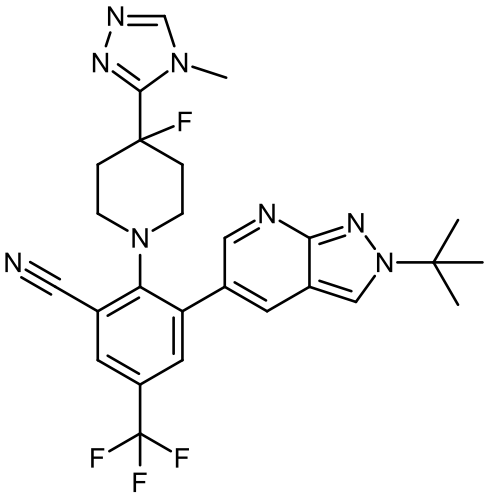
8. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (**1-n**)



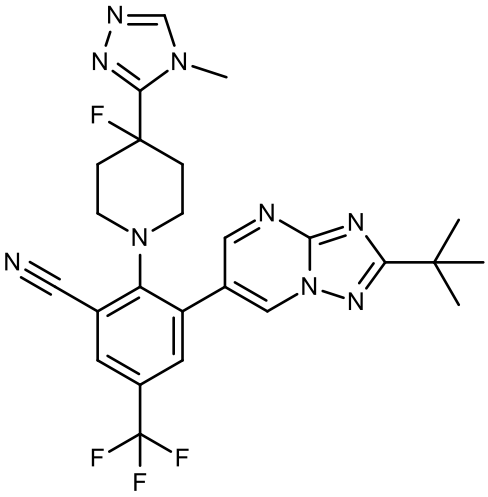
(**I-n**)

o una sal del mismo.

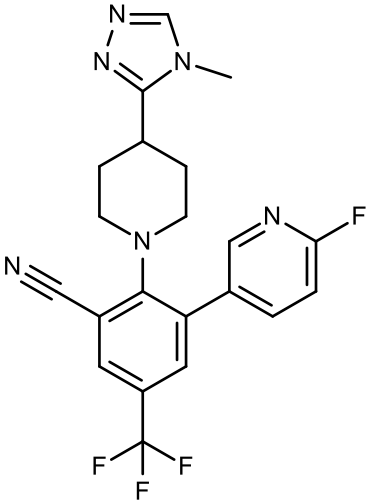
9. El compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



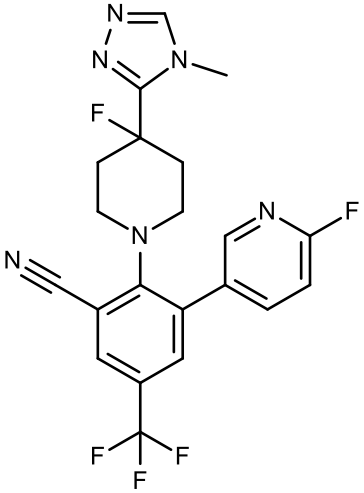
,



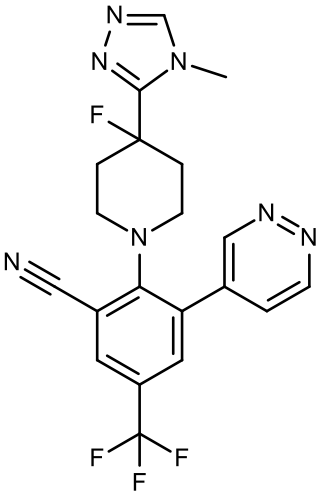
,



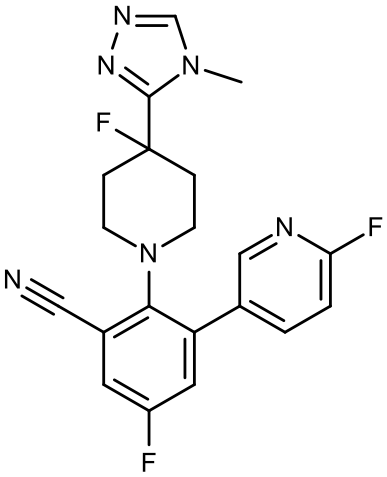
,



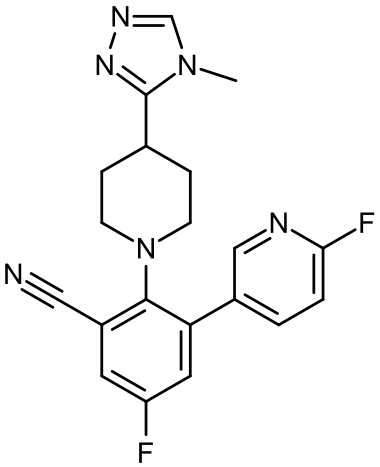
,



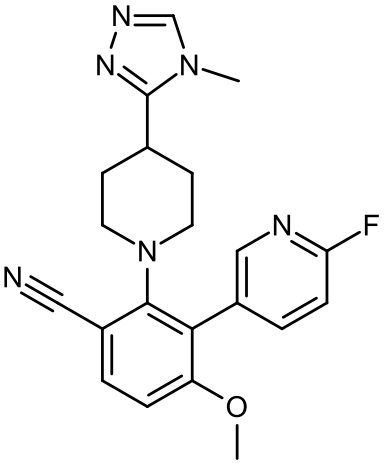
,



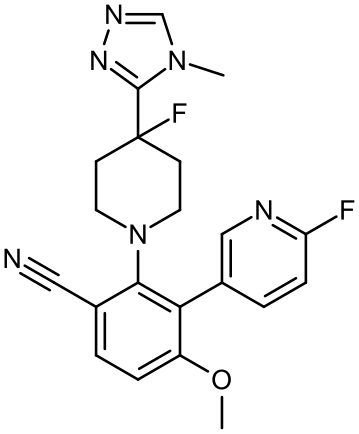
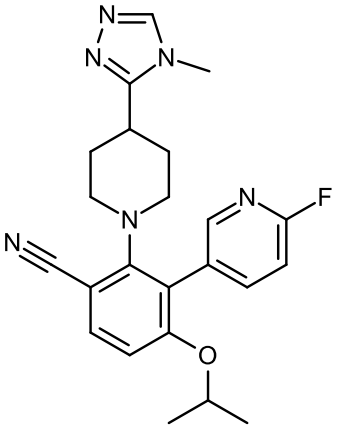
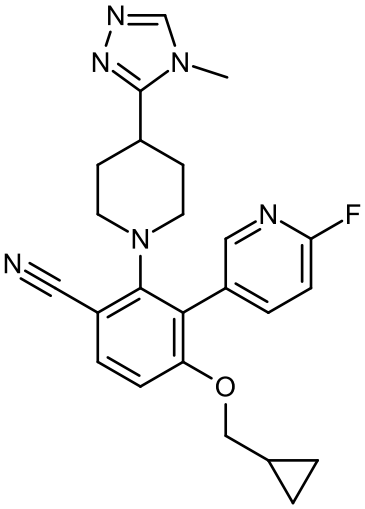
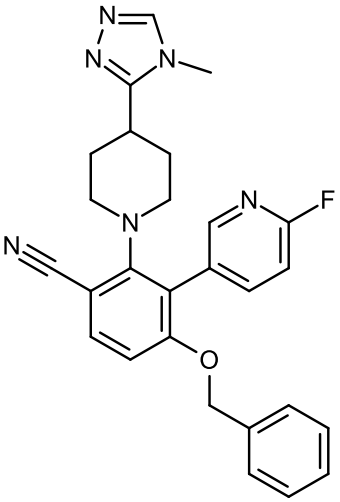
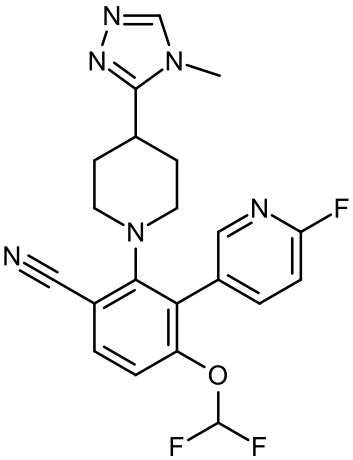
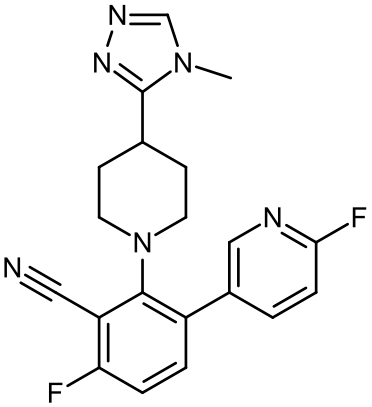
,

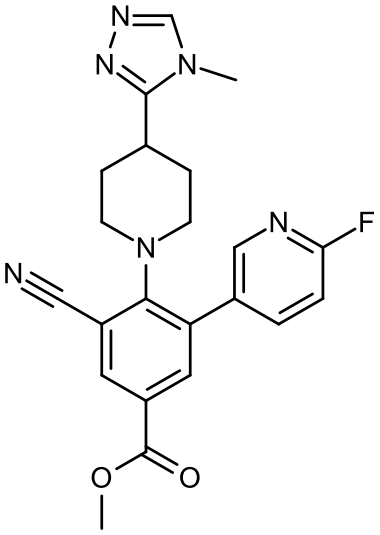


,

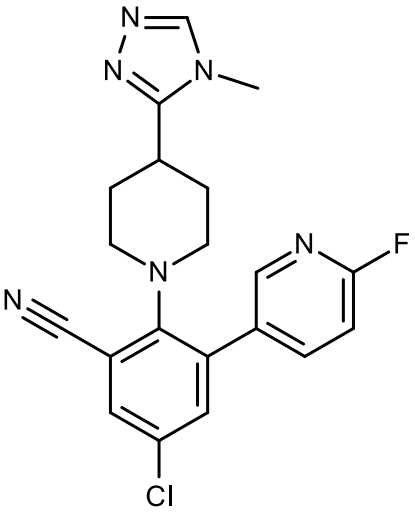


,

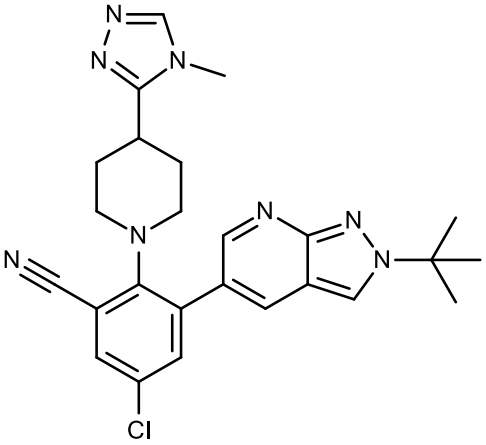

,

,

,

,

,

,



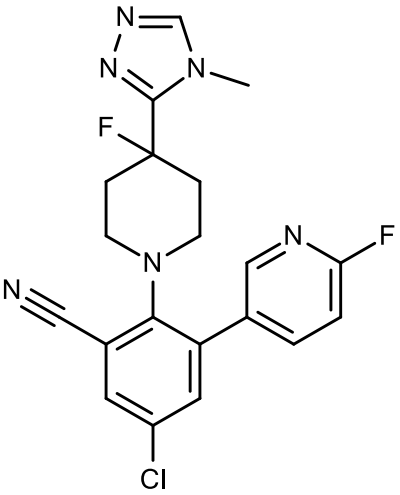
,



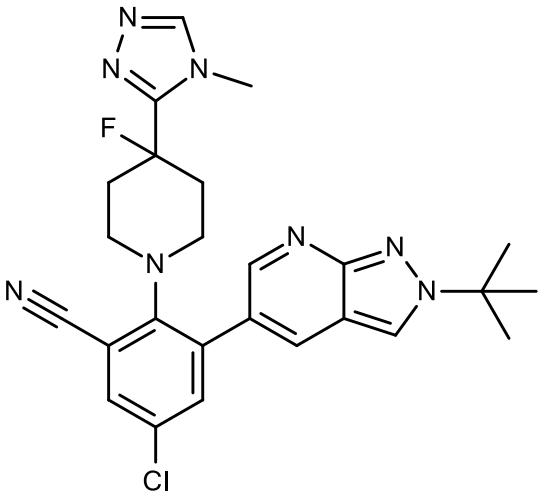
,



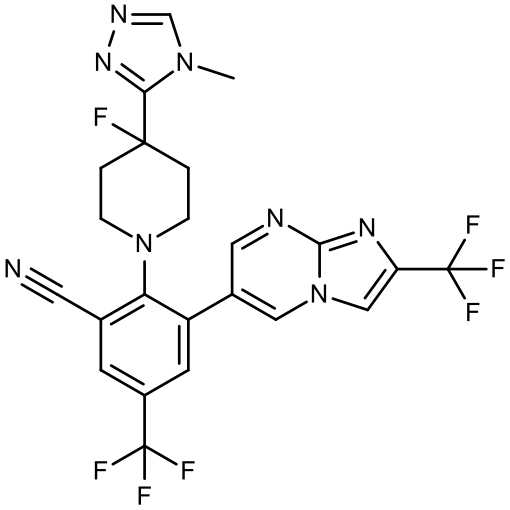
,



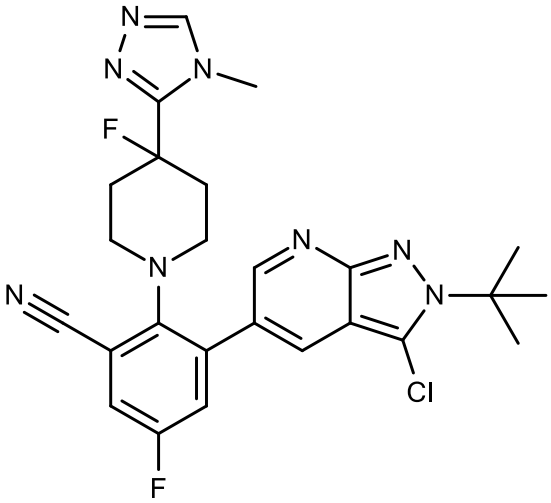
,



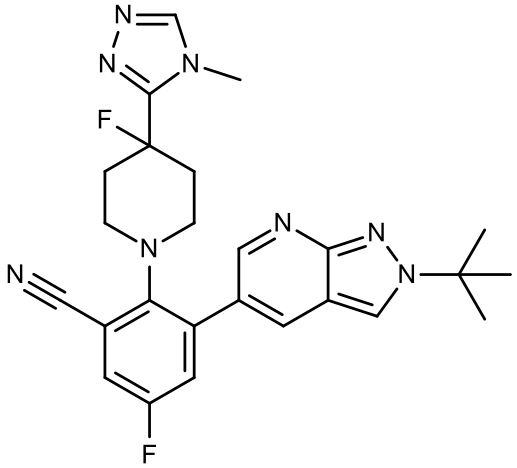
,



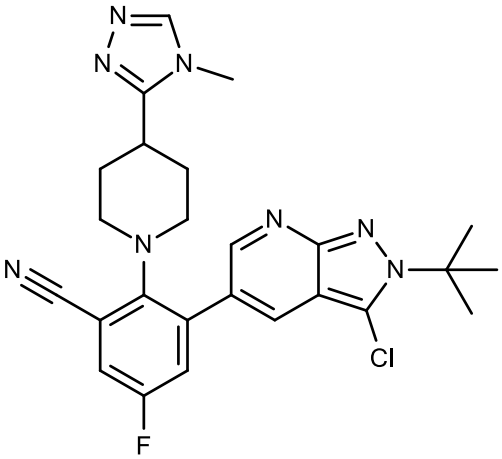
,



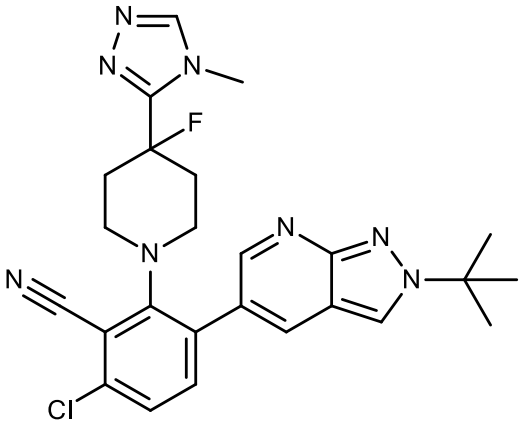
,



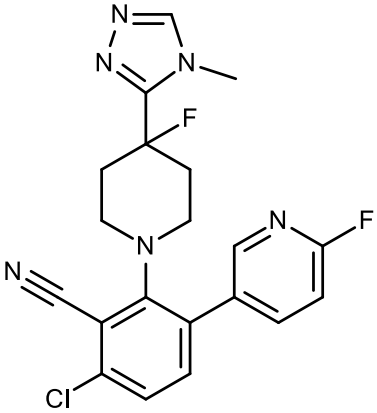
,



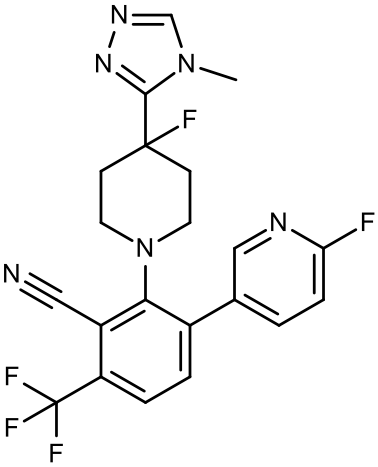
,



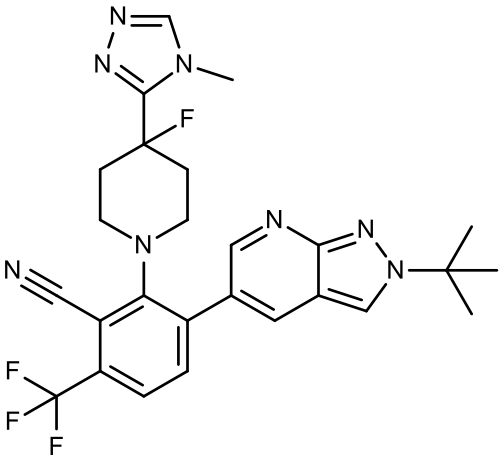
,



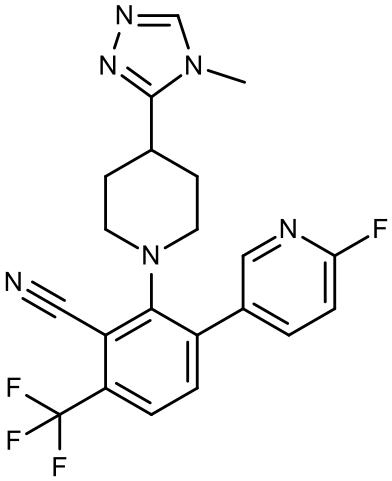
,



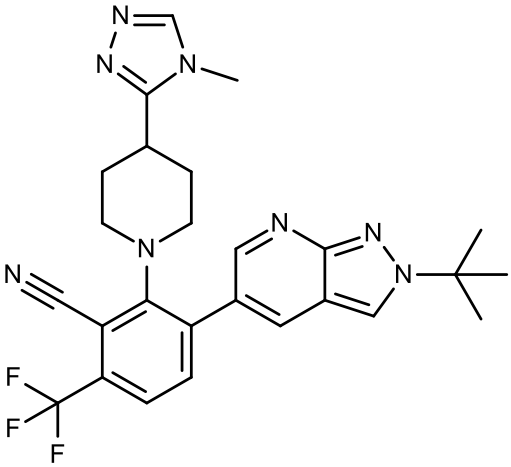
,



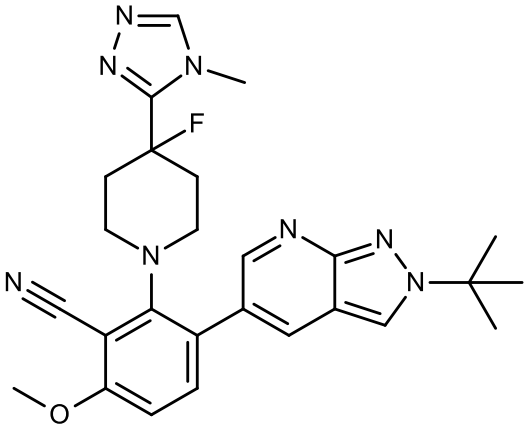
,



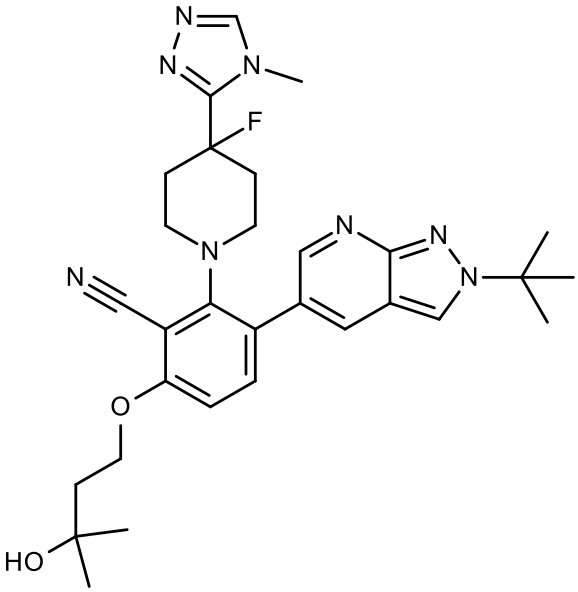
,



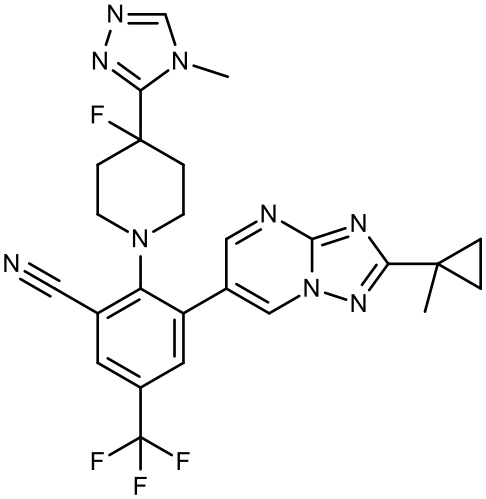
,



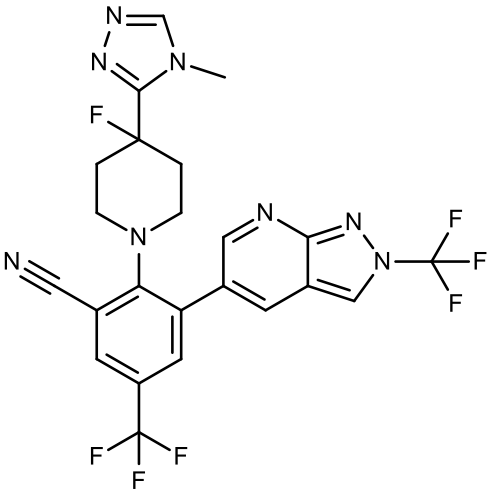
,



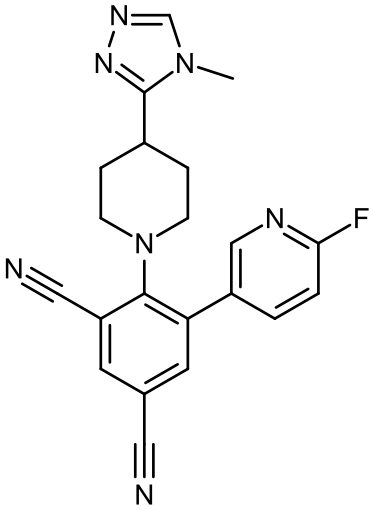
,



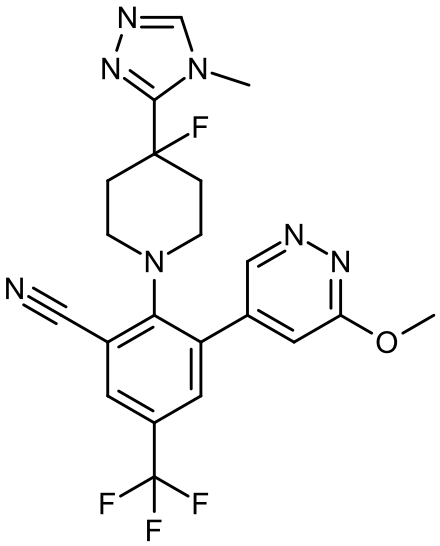
,



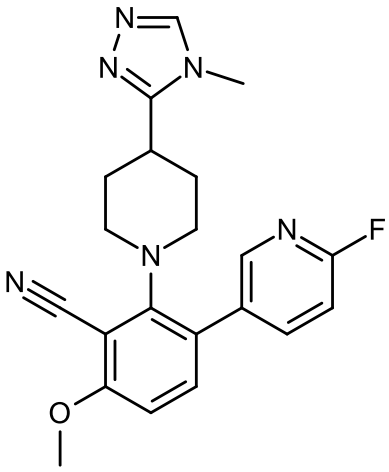
,



,



y



;

o una sal del mismo.

10. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, o sales farmacéuticamente aceptables del misma, y

uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 en la cual los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en agentes anticancerosos y agentes antifibróticos.

14. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como medicamento.

15. Un método para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo cáncer o enfermedades fibróticas, y afecciones asociadas con estas enfermedades, en un paciente que lo necesite, que se caracteriza porque comprende administrar al paciente uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9 o sales farmacéuticamente aceptables del o los mismos.

16. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento de cáncer, enfermedades fibróticas, enfermedades neurodegenerativas, aterosclerosis, enfermedades infecciosas, o enfermedades renales crónicas.

DERIVADOS DE FENILPIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE LA GLUTAMINIL-PÉPTIDO CICLOTRANSFERASA Y PROTEÍNA SIMILAR A GLUTAMINIL-PÉPTIDO CICLOTRANSFERASA

RESUMEN

La presente divulgación provee ciertos derivados de fenilpiperidina, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que son inhibidores de la glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCT) y proteína similar a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL), y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables por inhibición de QPCT/L. También se proveen composiciones farmacéuticas que los contienen, y procesos para preparar dichos compuestos.