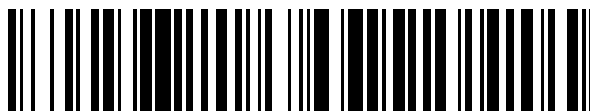


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 920**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2017 PCT/US2017/038609**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017 WO17223239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2017 E 17816163 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 3471727**

54 Título: **Inhibidores de CXCR4 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

21.06.2016 US 201662352820 P

08.02.2017 US 201762456526 P

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

28.10.2021

73 Titular/es:

**X4 PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
955 Massachusetts Avenue 4th Floor
Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72 Inventor/es:

**BOURQUE, ELYSE MARIE JOSEE y
SKERLJ, RENATO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 870 920 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de CXCR4 y usos de los mismos

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para uso en métodos útiles para la inhibición del receptor C-X-C de tipo 4 (CXCR4). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y composiciones para uso en métodos de usar dichas composiciones en el tratamiento de varios trastornos.

Antecedentes de la invención

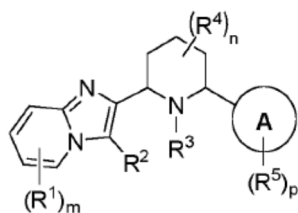
El receptor de quimioquina C-X-C de tipo 4 (CXCR4), también conocido como fusina o grupo de diferenciación 184 (CD184), es un receptor acoplado a proteínas G con siete dominios transmembrana (GPCR) que pertenece a la clase I de GPCR o familia GPCR de tipo rodopsina. En condiciones fisiológicas normales, CXCR4 lleva a cabo múltiples funciones y principalmente se expresa en los sistemas hematopoyético e inmunitario. CXCR4 se descubrió inicialmente como uno de los correceptores implicados en la entrada a la célula del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estudios posteriores mostraron que se expresa en muchos tejidos, incluyendo cerebro, timo, tejidos linfáticos, bazo, estómago, e intestino delgado, y también en tipos celulares específicos tal como células madre hematopoyéticas (HSC), linfocitos maduros, y fibroblastos. CXCL12, previamente designado SDF-1 α , es el único ligando conocido para CXCR4. CXCR4 media la migración de células madre durante el desarrollo embrionario, así como en respuesta a lesión e inflamación. Se han demostrado múltiples funciones para CXCR4 en enfermedades humanas tal como trastornos proliferativos celulares, enfermedad de Alzheimer, VIH, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar y otras. Por ejemplo, la expresión de CXCR4 y CXCL12 se ha notado en varios tipos de tumores. CXCL12 es expresada por fibroblastos asociados a cáncer (CAF) y con frecuencia está presente a altos niveles en el microentorno tumoral (TME). En estudios clínicos de una amplia gama de tipos de tumores, incluyendo de mama, ovárico, renal, pulmón y melanoma, la expresión de CXCR4/CXCL12 se ha asociado con un mal pronóstico y con un riesgo aumentado de metástasis a ganglios linfáticos, pulmón, hígado, y cerebro, que son sitios de expresión de CXCL12. CXCR4 con frecuencia se expresa en células de melanoma, en particular la población CD133+ que se considera que representa células madre de melanoma; experimentos *in vitro* y modelos murinos han demostrado que CXCL12 es quimiotáctico para tales células.

Además, ahora hay evidencia que implica el eje CXCR4/CXCL12 en contribuir a la pérdida o falta de sensibilidad tumoral a inhibidores de angiogénesis (también denominado "escape angiogénico"). En modelos animales de cáncer, se ha demostrado que la interferencia con la función de CXCR4 altera el TME y sensibiliza el tumor a ataque inmunitario por múltiples mecanismos tal como eliminación de la revascularización tumoral y aumentar la proporción de células T CD8+ respecto a células Treg. Estos efectos producen una carga tumoral significativamente disminuida y supervivencia global aumentada en modelos de cáncer por xenoinjerto, singénico y transgénico. Véase, Vanharanta et al. (2013) Nat Med 19: 50-56; Gale y McColl (1999) BioEssays 21: 17-28; Highfill et al. (2014) Sci Transl Med 6: ra67; Facciabene et al. (2011) Nature 475: 226-230.

Estos datos subrayan la necesidad significativa, no cumplida para inhibidores de CXCR4 para tratar las muchas enfermedades y afecciones mediadas por expresión anómala o indeseada del receptor, por ejemplo, en trastornos proliferativos celulares. El documento WO2007087548 divulga azinas condensadas que modulan el receptor CXCR4.

Compendio de la invención

Se ha encontrado ahora que compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de CXCR4. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada variable es como se define y describe en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociadas con el receptor CXC de tipo 4 (CXCR4). Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen trastornos proliferativos celulares (por ejemplo, cáncer) tales como los descritos en el presente documento.

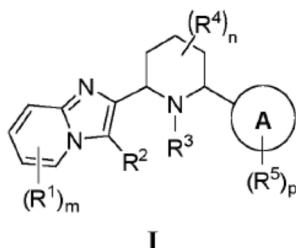
5

Descripción detallada de ciertas formas de realización

1. Descripción general de ciertas formas de realización de la invención:

Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticas de los mismos, son útiles como inhibidores de CXCR4. Sin querer estar vinculado por ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticas de los mismos, pueden inhibir la actividad de CXCR4 y por tanto tratar ciertas enfermedades, tal como cáncer.

Se ha encontrado ahora que compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de CXCR4. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R¹ es independientemente -R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada L¹ y L² es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₈ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)-, -(R)NC(S)N(R)-, o -Cy-;

cada -Cy- es independientemente un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros bivalente opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaromático bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, -L²-R⁶, o alifático de C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o -L³-R⁶;

L³ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, o -Cy-;

5 cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR⁶, o alquilo de C₁₋₄, o dos grupos R⁴ en el mismo carbono opcionalmente se toman juntos para formar =NR⁶, =NOR⁶, =O, o =S;

10 cada R⁵ es independientemente R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶, o dos grupos R⁵ en el mismo átomo de carbono saturado se toman juntos opcionalmente para formar =NR, =NOR, =O, =S, o un anillo carbocíclico de 3-6 miembros espirocíclico;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de deuterio o halógeno;

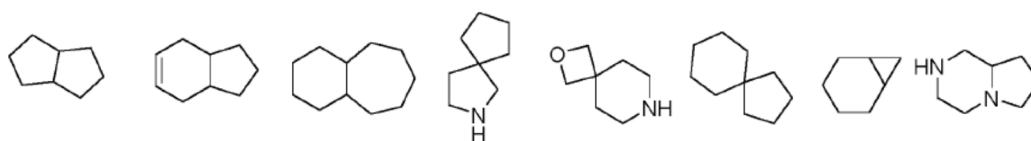
15 m es 0, 1, 2, 3, o 4;
n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
p es 0, 1, 2, 3, o 4.

20 **2. Compuestos y definiciones:**

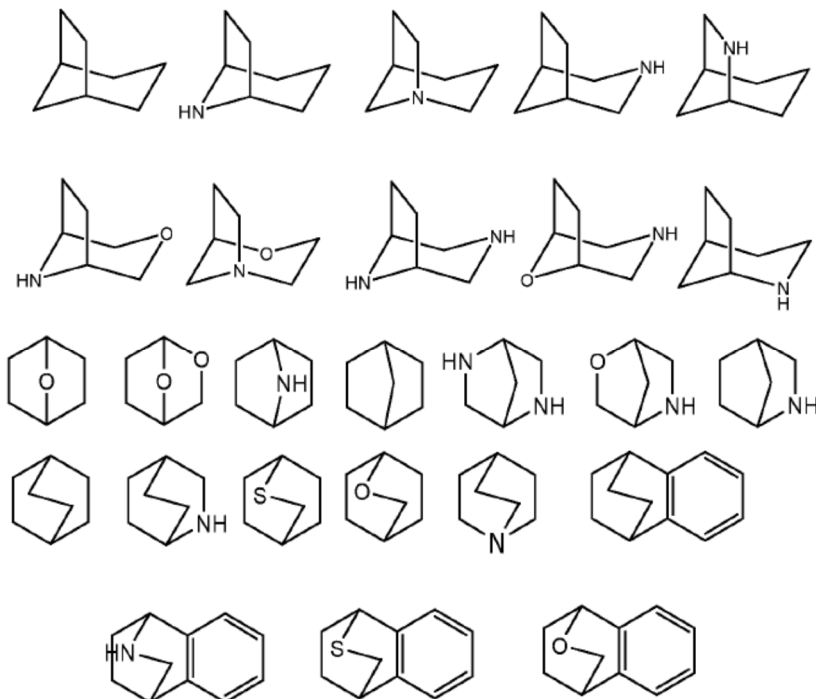
Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en general en el presente documento, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique de otra manera. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

30 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que es no aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otra manera, los grupos alifáticos contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en todavía otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo de C₃-C₆ monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que es no aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, o (cicloalquino)alqueno.

45 Como se usa en el presente documento, el término "anillo bicíclico" o "sistema de anillos bicíclico" se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o que tiene una o más unidades de insaturación, que tiene uno o más átomos en común entre los dos anillos del sistema de anillos. Por tanto, el término incluye cualquier fusión de anillos permisible, tal como orto-fusionados o espirocíclico. Como se usa en el presente documento, el término "heterobicíclico" es un subconjunto de "bicíclico" que requiere que uno o más heteroátomos estén presentes en uno o ambos anillos del biciclo. Tales heteroátomos pueden estar presentes en uniones de anillos y están opcionalmente sustituidos, y se pueden seleccionar de nitrógeno (incluyendo N-óxidos), oxígeno, azufre (incluyendo formas oxidadas tales como sulfonas y sulfonatos), fósforo (incluyendo formas oxidadas tal como fosfatos), boro, etc. En algunas formas de realización, un grupo bicíclico tiene 7-12 miembros de anillo y 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Como se usa en el presente documento, el término "bicíclico en puente" se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Como define la UIPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, en donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo esquelético del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos esqueléticos (excluyendo hidrógeno). En algunas formas de realización, un grupo bicíclico en puente tiene 7-12 miembros de anillo y 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Tales grupos bicíclicos en puente se conocen bien en la técnica e incluyen esos grupos mostrados a continuación donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique de otra manera, un grupo bicíclico en puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se explica para los grupos alifáticos. Además, o alternativamente, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico en puente está opcionalmente sustituido. Los anillos bicíclicos ejemplares incluyen:



Los bicíclicos en puente ejemplares incluyen:



5

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C_{1-4} . Los grupos alquilo inferior ejemplares son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y tert-butilo.

10 El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C_{1-4} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

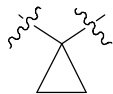
20 El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en el presente documento, el término "cadena hidrocarbonada bivalente de C_{1-8} (o C_{1-6}) saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas de alquileo, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

25 El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena alquileo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos posteriormente para un grupo alifático sustituido.

30 El término "alquenileno" se refiere a un grupo alqueno bivalente. Una cadena alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos posteriormente para un grupo alifático sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término “ciclopropilenilo” se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la



siguiente estructura:

El término “halógeno” significa F, Cl, Br, o I.

5 El término “arilo” usado solo o como parte de una fracción mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” se puede usar de forma intercambiable con el término “anillo arilo”. En ciertas formas de realización de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromático que incluye, pero no está limitado a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que puede portar uno o más sustituyentes. También se incluye en el ámbito del término “arilo”, como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tal como indanilo, ftalimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

15 Los términos “heteroarilo” y “heteroar-” usados solos o como parte de una fracción mayor, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refiere a grupos que tienen de 5 a 10 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un haz cíclico; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término “heteroarilo” se puede usar de forma intercambiable con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo”, o “heteroaromático”, cualquiera de cuyos términos incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

35 Como se usan en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de forma intercambiable y se refieren a una fracción heterocíclica estable monocíclica de 5 a 7 miembros o bicíclica de 7-10 miembros que está saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ^+NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

45 Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “anillo heterociclilo”, “grupo heterocíclico”, “fracción heterocíclica” y “radical heterocíclico”, se usan de forma intercambiable en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tal como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

55 Como se usa en el presente documento, el término “parcialmente insaturado” se refiere a una fracción de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término “parcialmente insaturado” se pretende que abarque anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se pretende que incluya fracciones arilo o heteroarilo, como se ha definido en el presente documento.

60 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener fracciones “opcionalmente sustituidas”. En general, el término “sustituido”, esté precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada se sustituyen con un sustituyente adecuado. A menos que se indique de otra manera, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada puede estar

sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente las que producen la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

Cada sustituyente opcional en un carbono sustituible es un sustituyente monovalente independientemente seleccionado de halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}^\circ_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-(\text{alquileo lineal o ramificado de } \text{C}_{1-4})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo lineal o ramificado de } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$.

Cada R° es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R° , tomados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede estar sustituido por un sustituyente divalente en un átomo de carbono saturado de R° seleccionado de $=\text{O}$ y $=\text{S}$; o cada R° está opcionalmente sustituido con un sustituyente monovalente independientemente seleccionado de halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{alquileo lineal o ramificado de } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, o $-\text{SSR}^\bullet$.

Cada R^\bullet se selecciona independientemente de alifático de C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente saturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y en donde cada R^\bullet está sin sustituir o donde está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos; o en donde un sustituyente opcional en un carbono saturado es un sustituyente divalente independientemente seleccionado de $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$, o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$, o un sustituyente divalente unido a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" es $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático de C_{1-6} , o un anillo saturado, parcialmente saturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Cuando R^* es alifático de C_{1-6} , R^* está opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada R^\bullet se selecciona independientemente de alifático de C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y en donde cada R^\bullet está sin sustituir o donde está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos.

Un sustituyente opcional en un nitrógeno sustituible es independientemente $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; en donde cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6} , $-\text{OPh}$ sin sustituir, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o dos apariciones independientes de R^\dagger , tomadas juntas con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo mono- o bicíclico de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; en donde cuando R^\dagger es alifático de C_{1-6} , R^\dagger está opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada R^\bullet se selecciona independientemente de alifático de C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y en donde cada R^\bullet está sin sustituir o donde está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a esas sales que son, dentro del ámbito de juicio médico racional, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una razón riesgo/benéfico razonable. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle

en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenesulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo de C_{1-4})₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio, amonio cuaternario y cationes amina no tóxicos, formadas usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, citrato, sulfonato de alquilo inferior, y sulfonato de arilo.

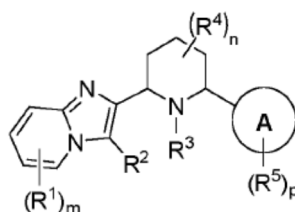
A menos que se indique de otra manera, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, distereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezcla enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la invención. A menos que se indique de otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del ámbito de la invención. Además, a menos que se indique de otra manera, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tiene las presentes estructuras incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del ámbito de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos según la presente invención. En ciertas formas de realización, una fracción cabeza de guerra, R^1 , de un compuesto proporcionado comprende uno o más átomos de deuterio.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une a y/o inhibe CXCR4 con afinidad mensurable. En ciertas formas de realización, un inhibidor tiene una CI_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 100 μM , menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM.

Los términos "afinidad cuantificable" e "inhibe cuantificablemente", como se usan en el presente documento, significan un cambio mensurable en la actividad CXCR4 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y CXCR4, y una muestra equivalente que comprende CXCR4, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

3. Descripción de formas de realización ejemplares:

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente

seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R^1 es independientemente -R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada L¹ y L² es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₈ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)-, -(R)NC(S)N(R)-, o -Cy-;

cada -Cy- es independientemente un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros bivalente opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaromático bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, -L²-R⁶, o alifático de C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o -L³-R⁶;

L³ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, o -Cy-;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR⁶, o alquilo de C₁₋₄, o dos grupos R⁴ en el mismo carbono opcionalmente se toman juntos para formar =NR⁶, =NOR⁶, =O, o =S;

cada R⁵ es independientemente R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶, o dos grupos R⁵ en el mismo átomo de carbono saturado se toman juntos opcionalmente para formar =NR, =NOR, =O, =S, o un anillo carbocíclico de 3-6 miembros espirocíclico;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de deuterio o halógeno;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

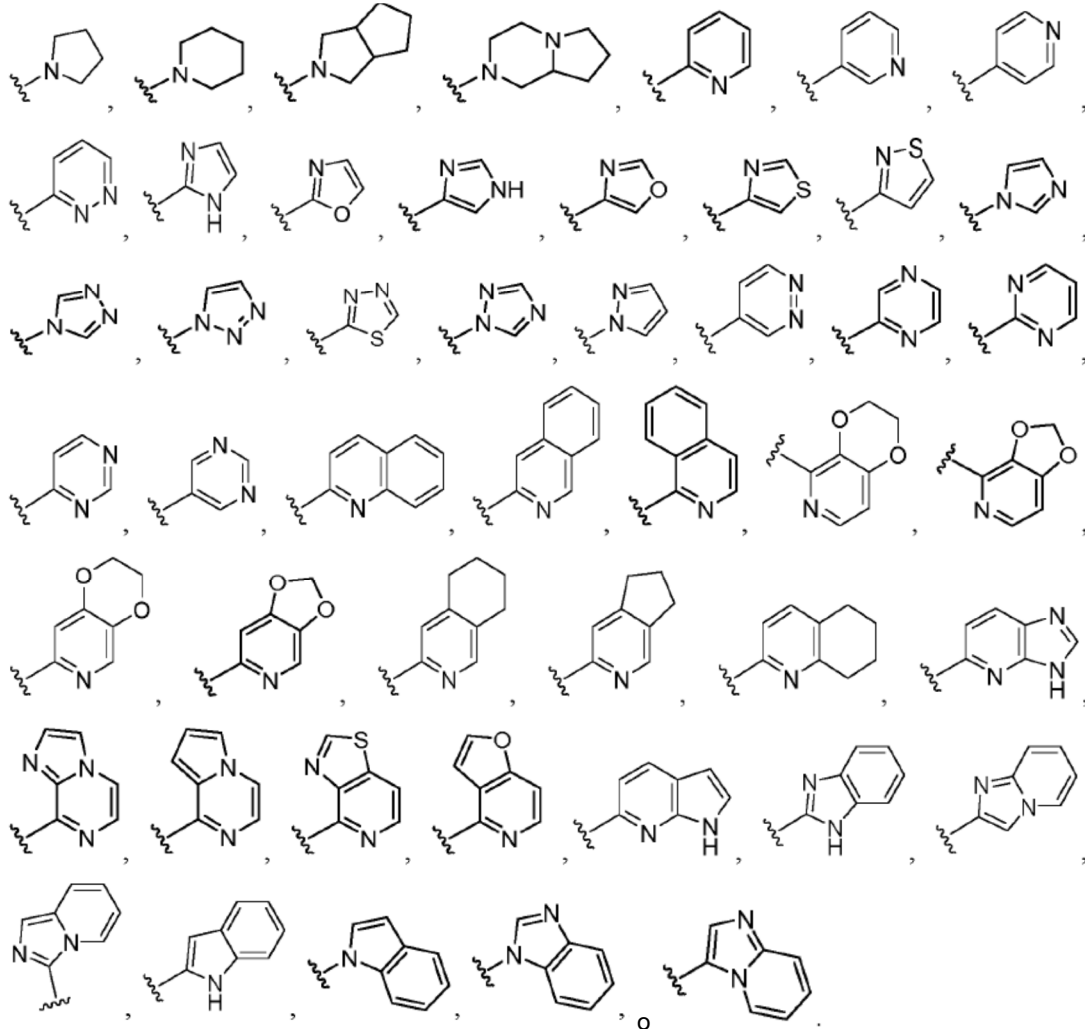
p es 0, 1, 2, 3, o 4.

Como se ha definido en general anteriormente, el anillo A es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros. En algunas formas de realización, el anillo A es fenilo. En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros. En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

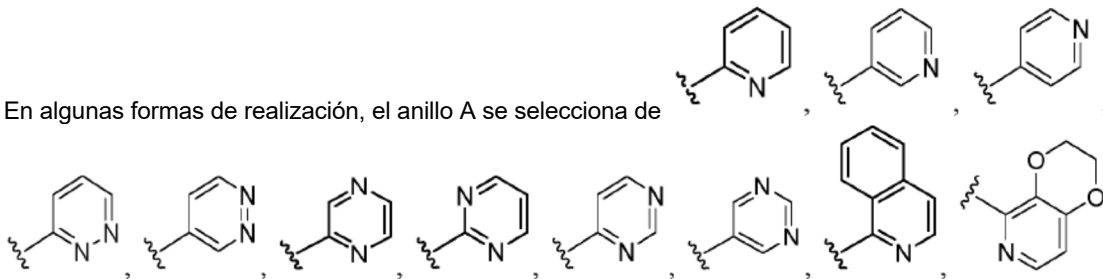
En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

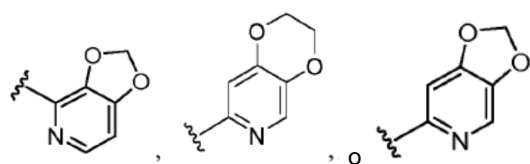
5 En algunas formas de realización, el anillo A se selecciona de:



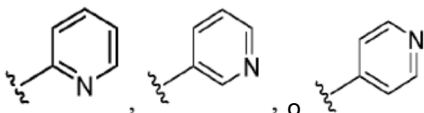
10

En algunas formas de realización, el anillo A se selecciona de

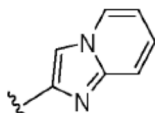




En algunas formas de realización, el anillo A se selecciona de



En algunas formas de realización, el anillo A es



En algunas formas de realización, el anillo A no es

5

En algunas formas de realización, el anillo A no es imidazo[1,2-a]piridina.

En algunas formas de realización, el anillo A se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

10 Como se ha definido en general anteriormente, cada R^1 es independientemente -R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶.

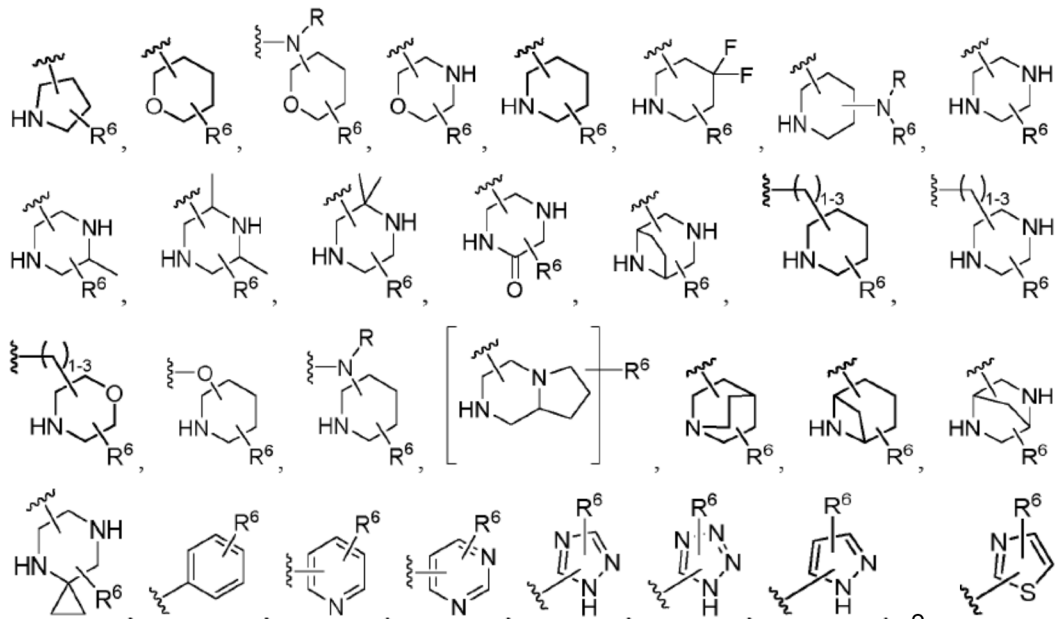
15 En algunas formas de realización, R^1 es R. En algunas formas de realización, R^1 es halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es -CN. En algunas formas de realización, R^1 es -OR. En algunas formas de realización, R^1 es -N(R)₂. En algunas formas de realización, R^1 es -NO₂. En algunas formas de realización, R^1 es -N₃. En algunas formas de realización, R^1 es -SR. En algunas formas de realización, R^1 es -L¹-R⁶.

20 En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^1 es un grupo alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido.

30 En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -SR, alifático de C₁₋₆, o -L¹-R⁶, en donde L¹ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, o -Cy-; en donde el grupo alifático de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, =NR, =NOR, =O, =S, -OR, -SR, -SO₂R, -S(O)R, -R, -Cy-R, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -(R)NC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -(R)NC(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -SO₂N(R)₂, -(R)NSO₂R, -C(S)R, o -C(S)OR; y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

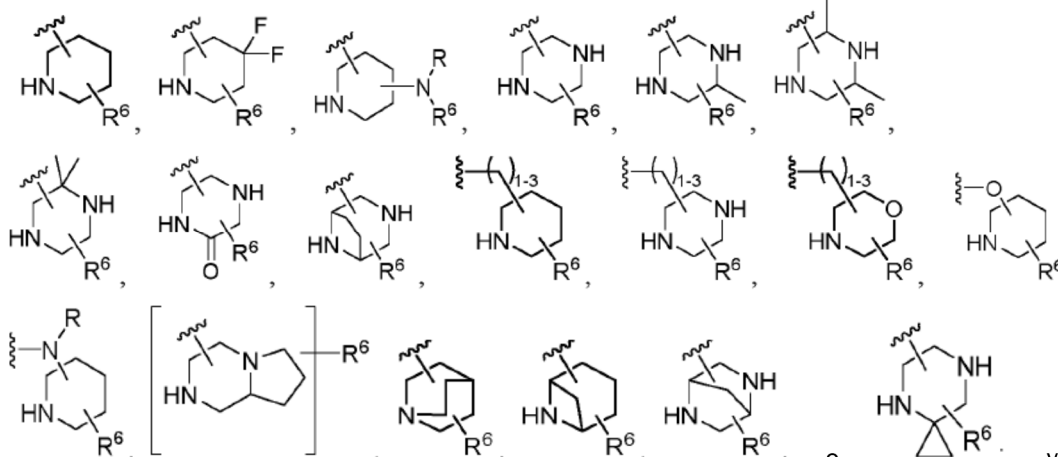
35

En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos), -CN, -N(R)₂, -OR, -SR, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NHR⁶,



5 y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, -CN, -N(R)₂, -OR, -SR,



10 y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

15 En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

Como se ha definido en general anteriormente, cada L¹ y L² es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₈ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)-, -(R)NC(S)N(R)-, o -Cy-.

20 En algunas formas de realización, L¹ es un enlace covalente. En algunas formas de realización, L¹ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₈ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)-, -(R)NC(S)N(R)-, o -Cy-.

30 En algunas formas de realización, L¹ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -N(R)-, -S-, -

SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, o -Cy-, y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

5 En algunas formas de realización, L¹ se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

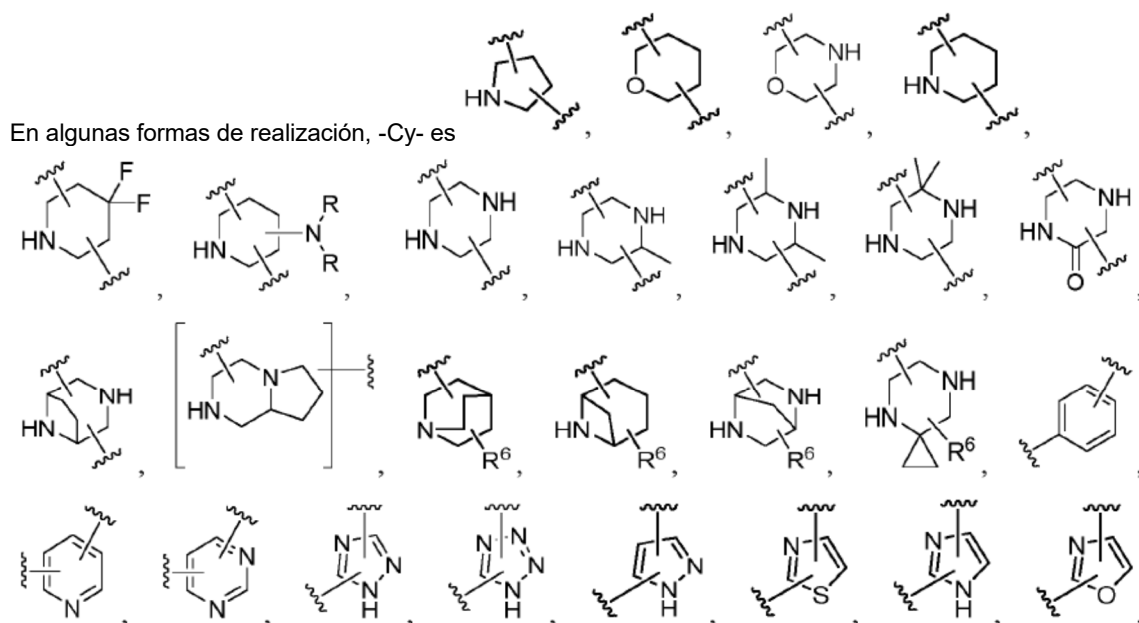
En algunas formas de realización, L² es un enlace covalente. En algunas formas de realización, L² es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₈ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)-, -(R)NC(S)N(R)-, o -Cy-.

En algunas formas de realización, L² es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, o -Cy-, y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

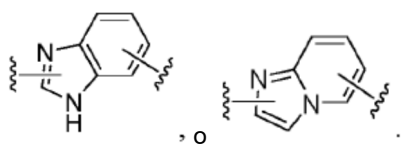
En algunas formas de realización, L² se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

Como se ha definido en general anteriormente, cada -Cy- es independientemente un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros bivalente opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaromático bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros bivalente opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, -Cy- es un fenileno opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo heteroaromático bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido.



45



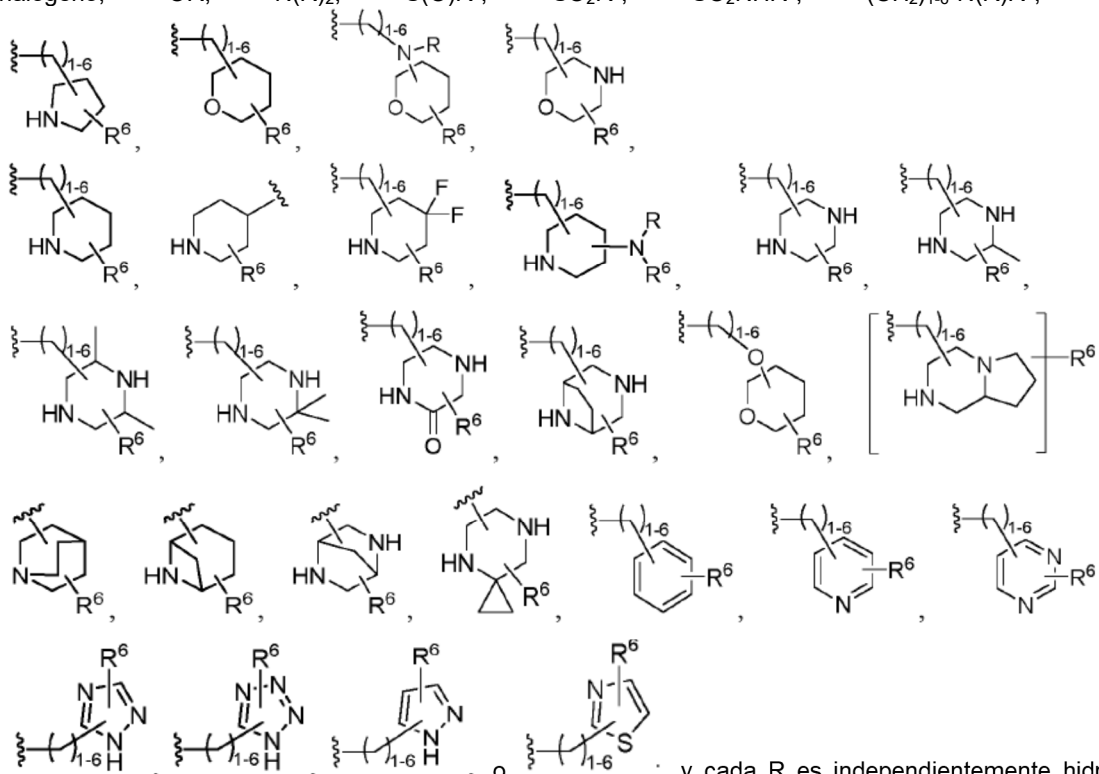
En algunas formas de realización, -Cy- se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

- 5 Como se ha definido en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, -L²-R⁶, o alifático de C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

- 10 En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es halógeno. En algunas formas de realización, R^2 es -CN. En algunas formas de realización, R^2 es -OR. En algunas formas de realización, R^2 es -N(R)₂. En algunas formas de realización, R^2 es -NO₂. En algunas formas de realización, R^2 es -N₃. En algunas formas de realización, R^2 es -SR. En algunas formas de realización, R^2 es -L²-R⁶. En algunas formas de realización, R^2 es alifático de C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

- 15 En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -SR, alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido o -L²-R⁶, en donde L² es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, o -Cy-; en donde el grupo alifático de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, =NR, =NOR, =O, =S, -OR, -SR, -SO₂R, -S(O)R, -R, -Cy-R, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -(R)NC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -(R)NC(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -SO₂N(R)₂, -(R)NSO₂R, -C(S)R, o -C(S)OR; y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

- 25 En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio o halógeno), alquililo de C₂₋₆, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NHR⁶, -(CH₂)₁₋₆-N(R)R⁶, -(CH₂)₁₋₆-OR⁶, o -(CH₂)₀₋₆-Cy-R⁶. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OR, -N(R)₂, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NHR⁶, -(CH₂)₁₋₆-N(R)R⁶, -(CH₂)₁₋₆-OR⁶,



- 30 y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

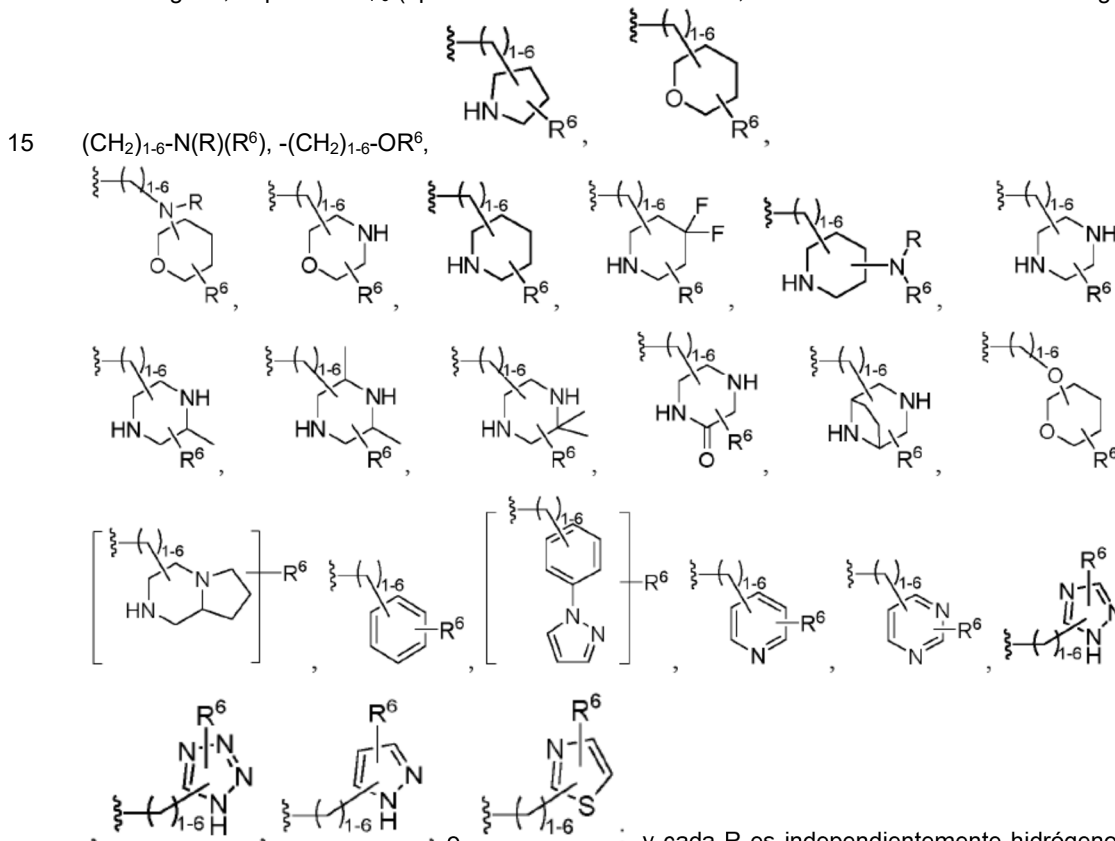
- 35 En algunas formas de realización, R^2 es alquililo de C₂₋₄, -NH₂, F, Cl, Br o I. En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno, Cl, -NH₂, o etinilo. En algunas formas de realización, R^2 es Cl.

En algunas formas de realización, R² se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

Como se ha definido en general anteriormente, R³ es hidrógeno, alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o -L³-R⁶.

- 5 En algunas formas de realización, R³ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R³ es alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R³ es -L³-R⁶.

10 En algunas formas de realización, R³ se selecciona de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de deuterio, halógeno, -CN, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, =NR, =NOR, =O, =S, -OR, -SR, -SO₂R, -S(O)R, -R, -Cy-R, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -(R)NC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -(R)NC(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -SO₂N(R)₂, -(R)NSO₂R, -C(S)R, o -C(S)OR. En algunas formas de realización, R³ se selecciona de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio o halógeno), -(CH₂)₁₋₆-CN, -(CH₂)₁₋₆-N(R)(R⁶), -(CH₂)₁₋₆-OR⁶, o -(CH₂)₀₋₆-Cy-R⁶. En algunas formas de realización, R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio o halógeno), -(CH₂)₁₋₆-CN, -



o cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R³ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio o halógeno, fenilo, piridilo, -CN, -N(R)₂, u -OR, en donde cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; o cada R es independientemente hidrógeno o metilo; o R es hidrógeno. En algunas formas de realización, R³

es alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con piridilo, -N(R)₂, -CN, o 1, 2 o 3 átomos de deuterio o halógeno, en donde R es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃. En algunas formas de realización, R³ es metilo, etilo, -CD₃, o -CH₂CF₃. En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, R³ se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

Como se ha definido en general anteriormente, L³ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, o -Cy-.

En algunas formas de realización, L^3 es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C_{1-6} en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, o -Cy-.

En algunas formas de realización, L^3 se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente

Como se ha definido en general anteriormente, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR⁶, o alquilo de C_{1-4} , o dos grupos R^4 en el mismo carbono opcionalmente se toman juntos para formar =NR⁶, =NOR⁶, =O, o =S.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^4 es deuterio. En algunas formas de realización, R^4 es halógeno. En algunas formas de realización, R^4 es -CN. En algunas formas de realización, R^4 es -OR⁶. En algunas formas de realización, R^4 es alquilo de C_{1-4} . En algunas formas de realización, dos grupos R^4 en el mismo carbono opcionalmente se toman juntos para formar =NR⁶, =NOR⁶, =O, o =S.

En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-2} , o dos grupos R^4 en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S.

En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

Como se ha definido en general anteriormente, cada R^5 es independientemente R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶, o dos grupos R^5 en el mismo átomo de carbono saturado se toman juntos opcionalmente para formar =NR, =NOR, =O, =S, o un anillo carbocíclico de 3-6 miembros espirocíclico.

En algunas formas de realización, R^5 es R. En algunas formas de realización, R^5 es halógeno. En algunas formas de realización, R^5 es -CN. En algunas formas de realización, R^5 es -OR. En algunas formas de realización, R^5 es -N(R)₂. En algunas formas de realización, R^5 es -NO₂. En algunas formas de realización, R^5 es -N₃. En algunas formas de realización, R^5 es -SR. En algunas formas de realización, R^5 es -L¹-R⁶. En algunas formas de realización, dos grupos R^5 en el mismo átomo de carbono saturado se toman juntos para formar =NR, =NOR, =O, =S, o un anillo carbocíclico de 3-6 miembros espirocíclico.

En algunas formas de realización, R^5 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^5 es un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^5 es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 átomos de deuterio o halógeno. En algunas formas de realización, R^5 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^5 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^5 es un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^5 es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^5 es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R^5 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , halógeno, -CN, -CF₃, -CD₃, ciclopropilo, etinilo, -

OCH₃, -OCF₃, o . En algunas formas de realización, R^5 es metilo.

En algunas formas de realización, R^5 se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

Como se ha definido en general anteriormente, cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de deuterio o halógeno.

En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^6 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de deuterio o halógeno.

En algunas formas de realización, R^6 es alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 átomos de deuterio o halógeno.

En algunas formas de realización, R^6 se selecciona de los representados en la tabla 1, posteriormente.

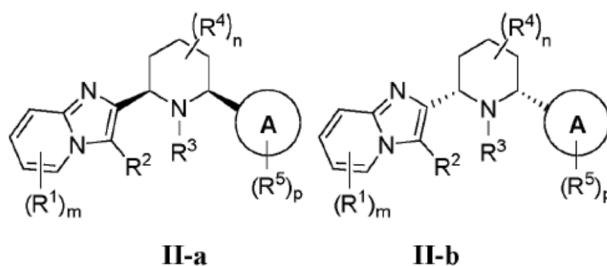
Como se ha definido en general anteriormente, m es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización m es 0. En algunas formas de realización m es 1. En algunas formas de realización m es 2. En algunas formas de realización m

es 3. En algunas formas de realización m es 4. En algunas formas de realización m es 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización m es 0, 1, o 2. En algunas formas de realización m es 1, 2, o 3.

5 Como se ha definido en general anteriormente, n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización n es 0. En algunas formas de realización n es 1. En algunas formas de realización n es 2. En algunas formas de realización n es 3. En algunas formas de realización n es 4. En algunas formas de realización n es 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización n es 0, 1, o 2. En algunas formas de realización n es 1, 2, o 3.

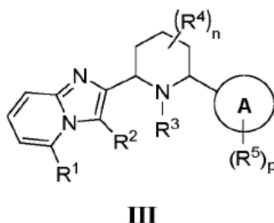
10 Como se ha definido en general anteriormente, p es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización p es 0. En algunas formas de realización p es 1. En algunas formas de realización p es 2. En algunas formas de realización p es 3. En algunas formas de realización p es 4. En algunas formas de realización p es 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización p es 0, 1, o 2. En algunas formas de realización p es 1, 2, o 3.

15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas **II-a** o **II-b**:



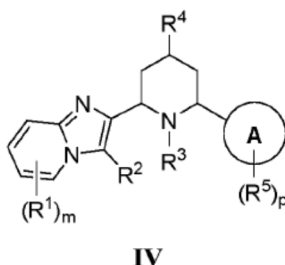
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de anillo A, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, m, n, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **III**:



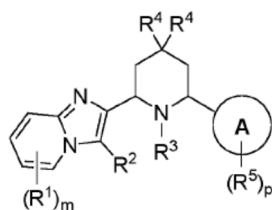
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de anillo A, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, n, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IV**:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de anillo A, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, m, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

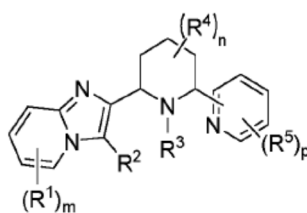
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **V**:



V

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de anillo A, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, m, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

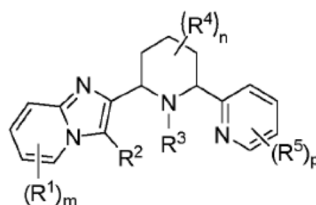
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI:



VI

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, m, n, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

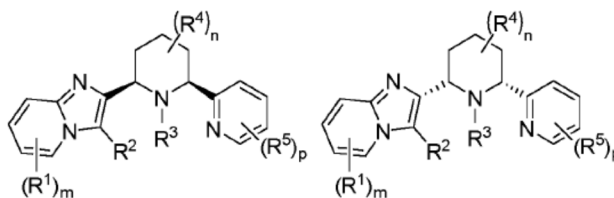
15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VII:



VII

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, m, n, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas VIII-a o VIII-b:

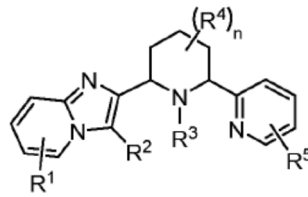


VIII-a

VIII-b

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, m, n, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

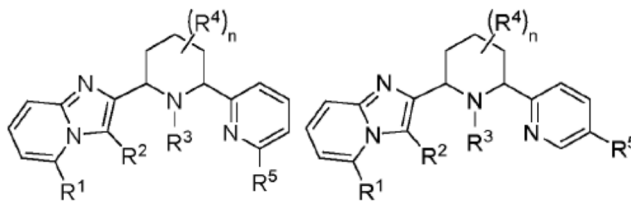
30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IX:



IX

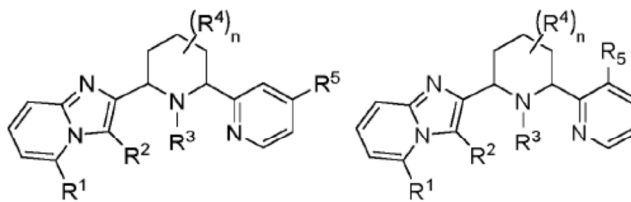
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, y n es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d** o **X-e**:



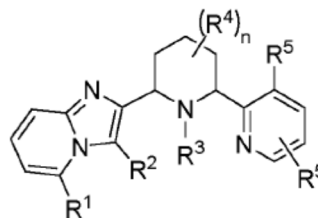
X-a

X-b



X-c

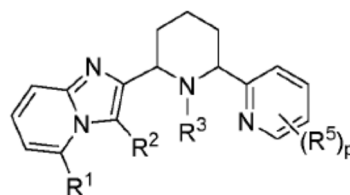
X-d



X-e

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, y n es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto
15 individualmente como en combinación.

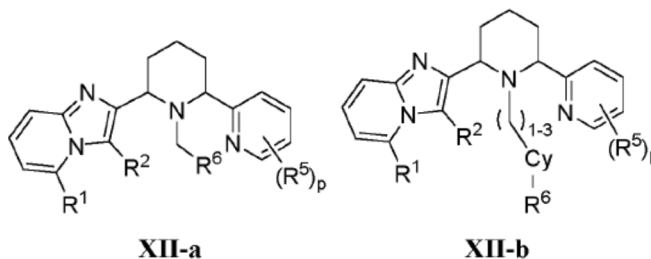
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **XI**:



XI

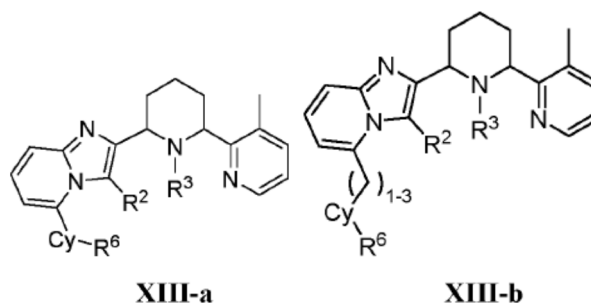
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas **XII-a** o **XII-b**:



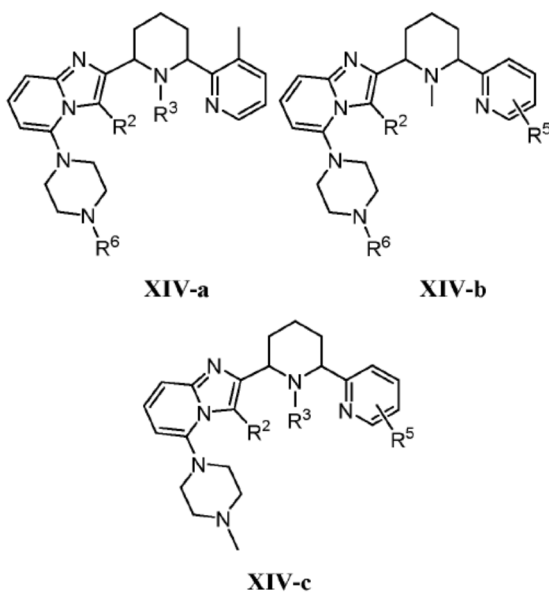
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², L³, -Cy-, y p es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas **XIII-a** o **XIII-b**:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R², R³, R⁶, L², L³, y -Cy- es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas formas de realización de las fórmulas **XIII-a** o **XIII-b**, -Cy- es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas **XIV-a**, **XIV-b** o **XIV-c**:

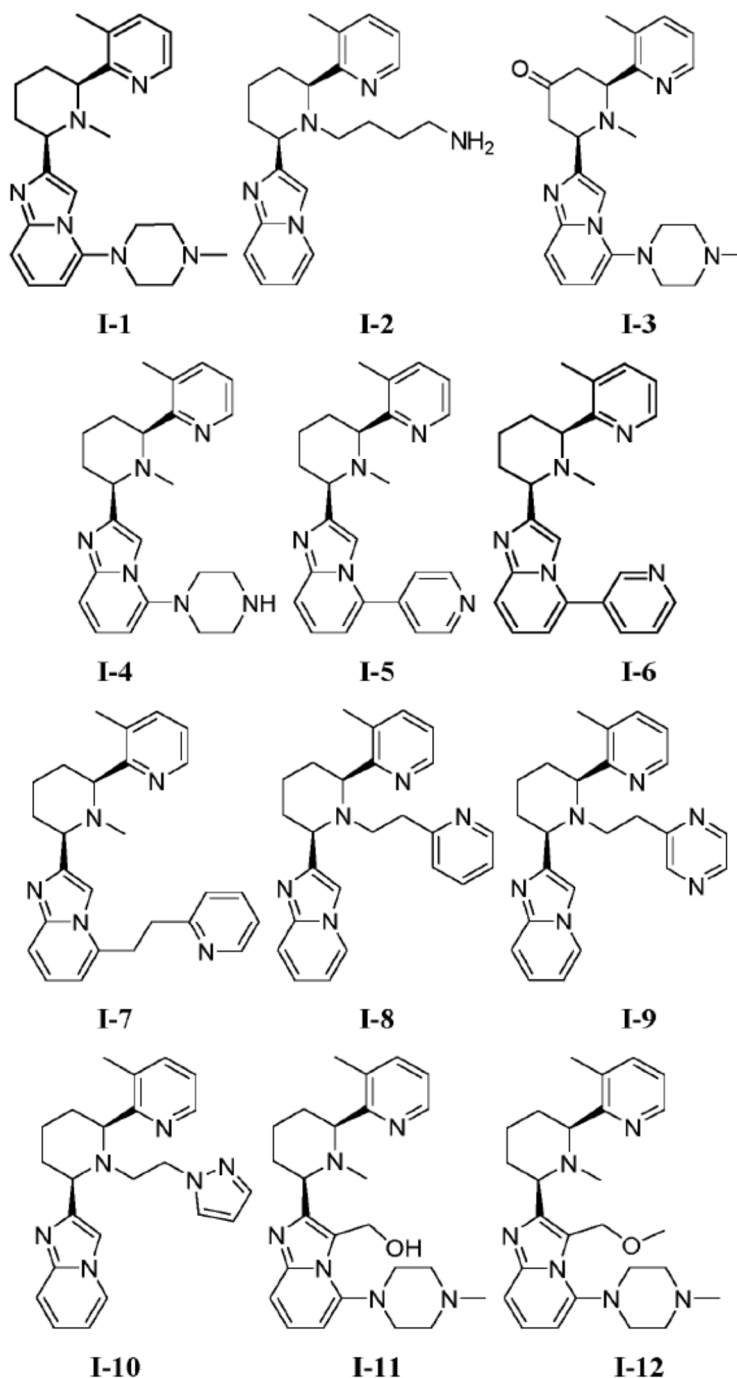


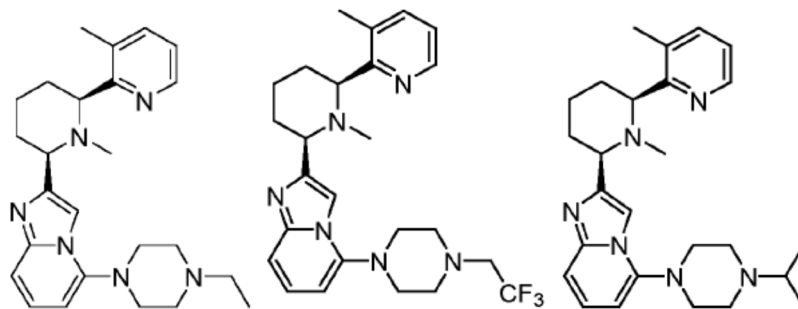
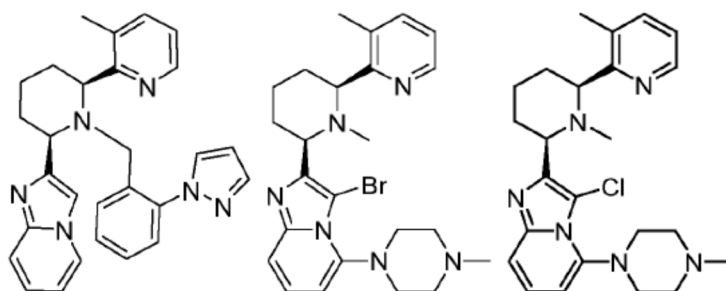
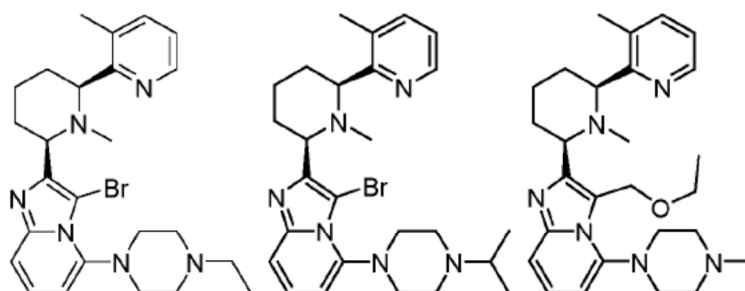
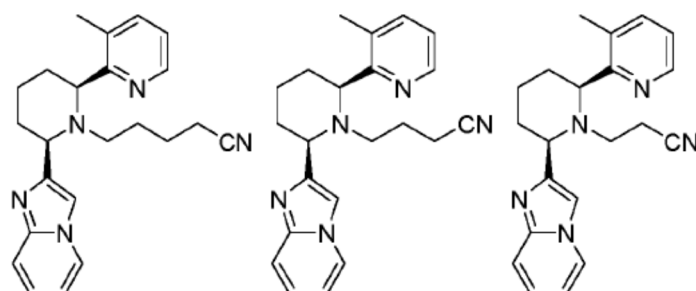
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R², R³, R⁵, R⁶, L², L³, y -Cy- es como se ha definido anteriormente y descrito en las formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas formas de realización de las fórmulas **XIV-a**, **XIV-b** o **XIV-c**, R² se selecciona de hidrógeno o halógeno. En algunas formas de realización, R² es halógeno. En algunas formas de realización, R² es Cl o Br. En algunas formas de realización, R² es Cl. En algunas formas de realización, R² es alquínilo de C₂₋₄, -NH₂, F, Cl, Br, o I. En algunas formas de realización, R² es hidrógeno, Cl, -NH₂, o etinilo.

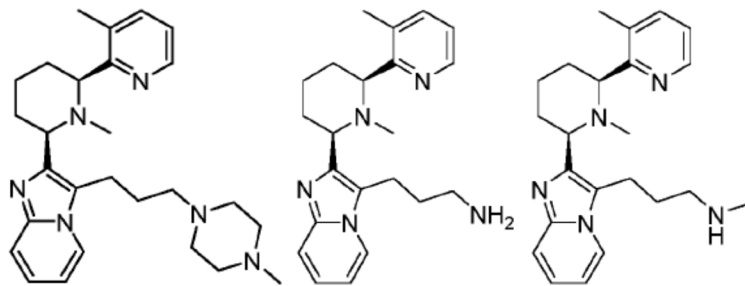
Los compuestos ejemplares de la invención se muestran en la tabla 1, a continuación.

10

Tabla 1. Compuestos ejemplares



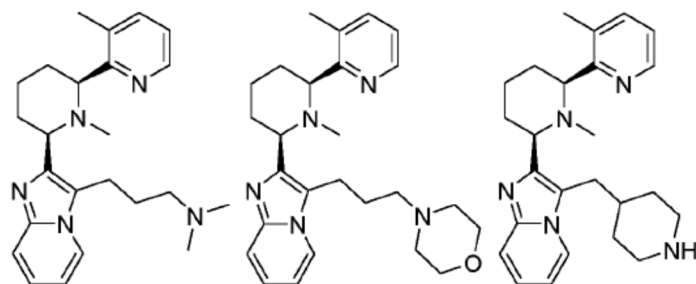
**I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24**



I-25

I-26

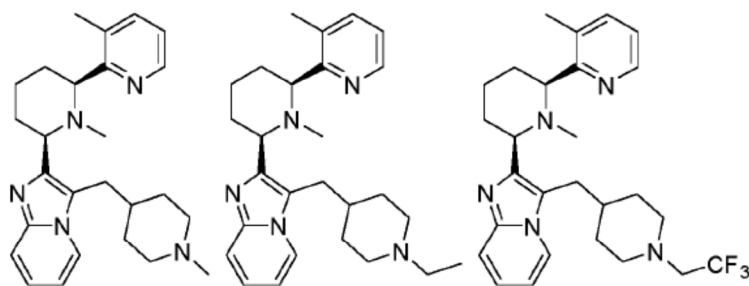
I-27



I-28

I-29

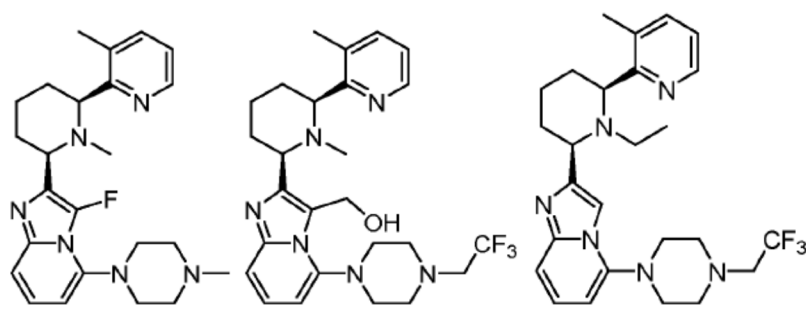
I-30



I-31

I-32

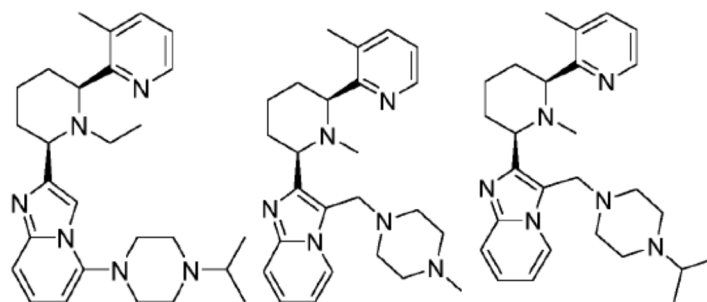
I-33



I-34

I-35

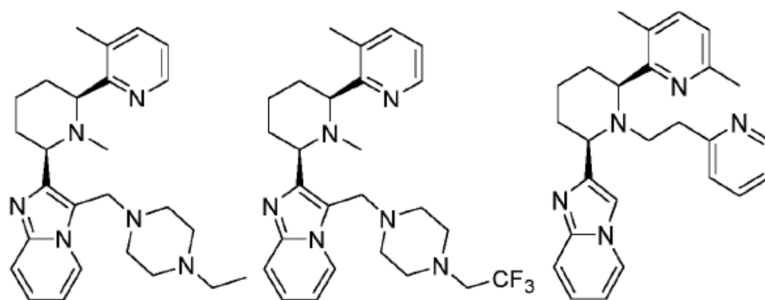
I-36



I-37

I-38

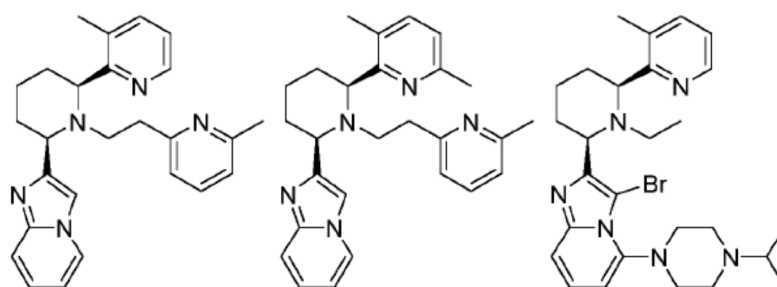
I-39



I-40

I-41

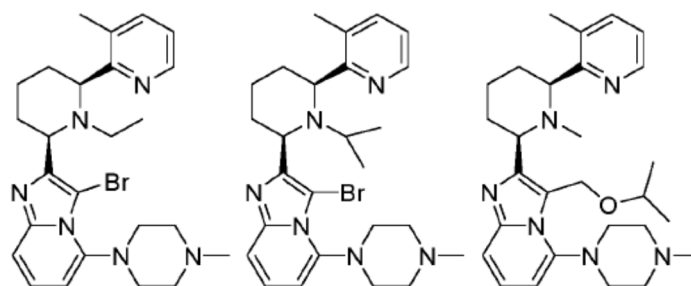
I-42



I-43

I-44

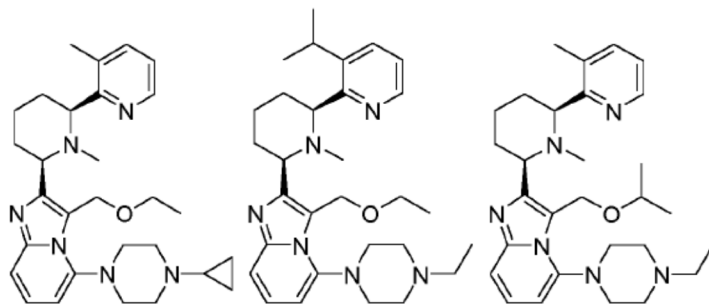
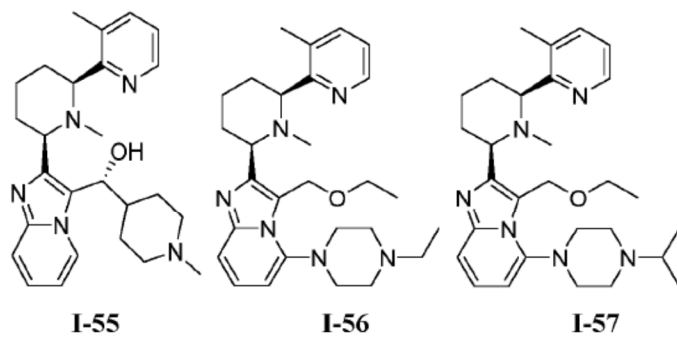
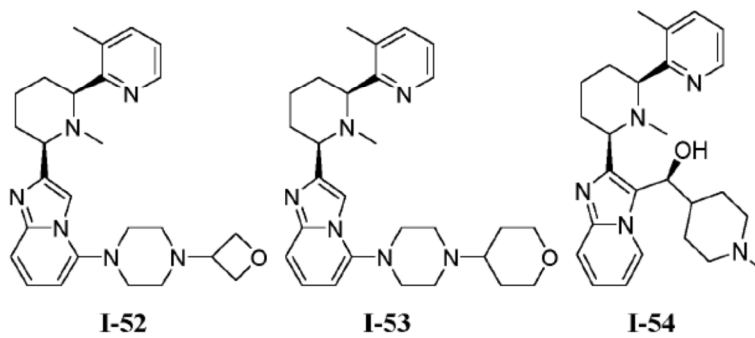
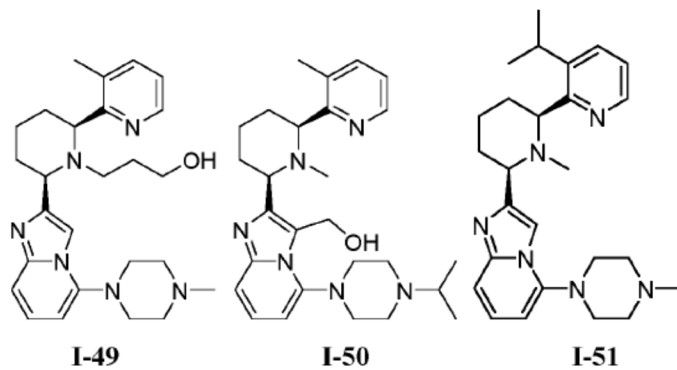
I-45

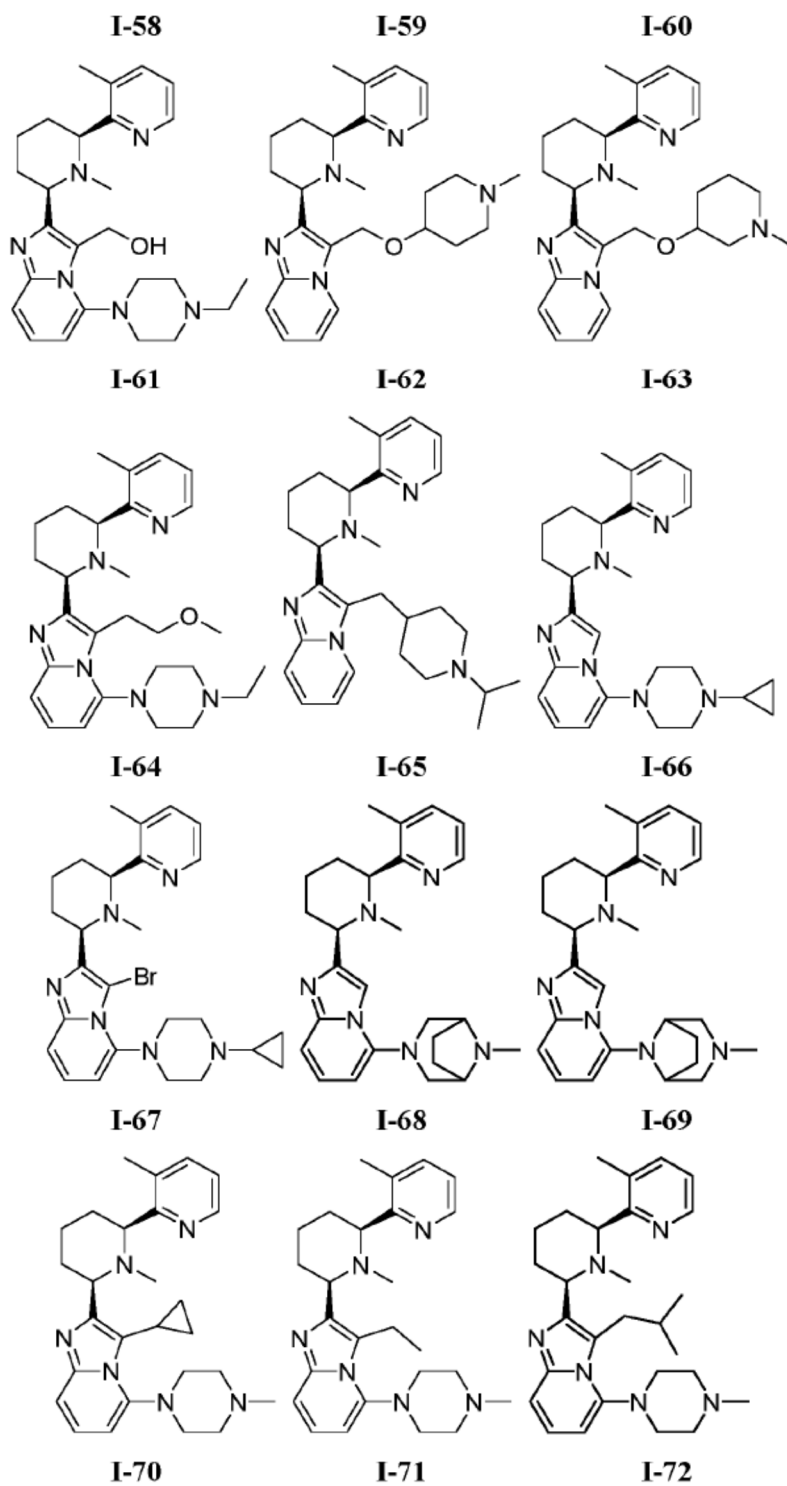


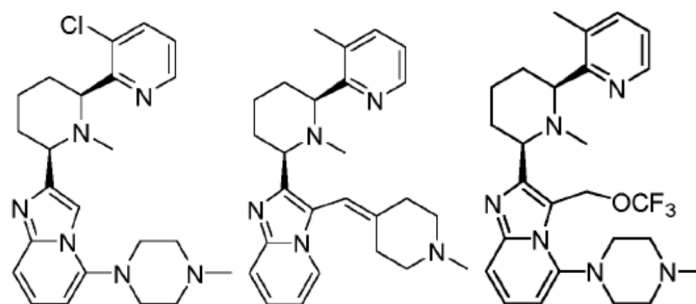
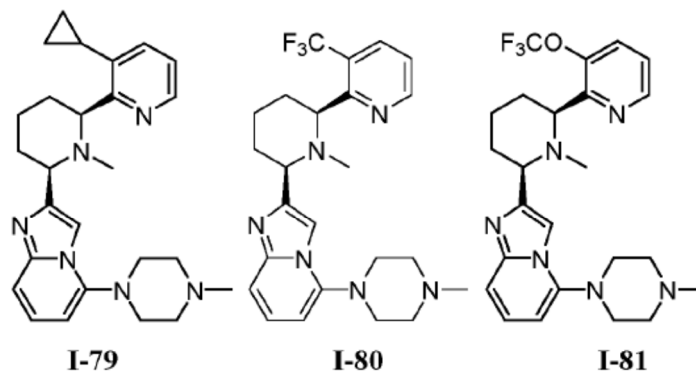
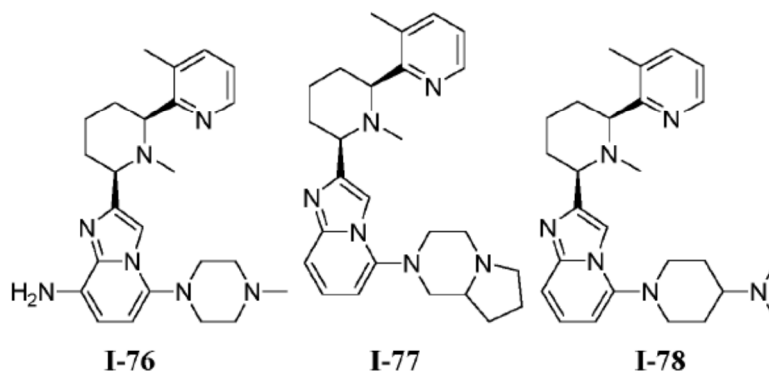
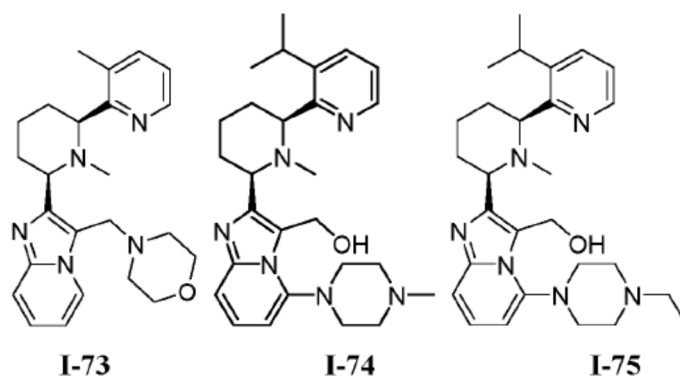
I-46

I-47

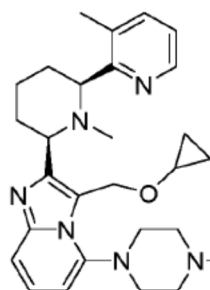
I-48



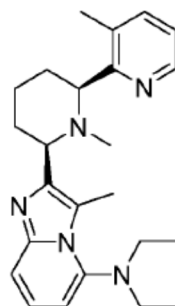




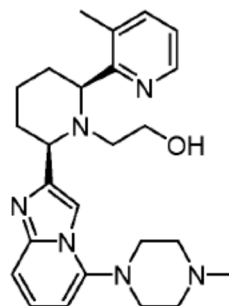
I-82



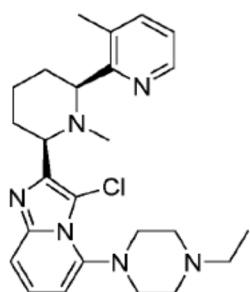
I-83



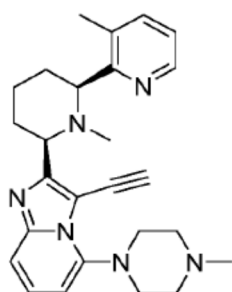
I-84



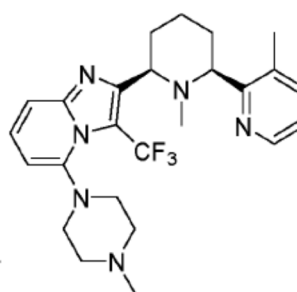
I-85



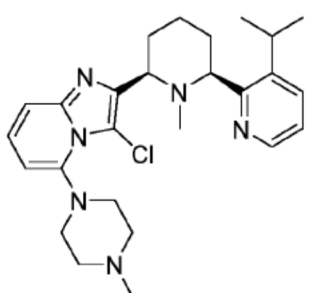
I-86



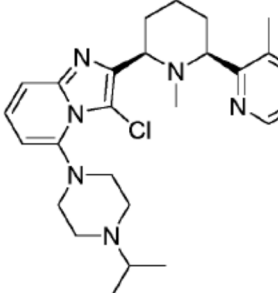
I-87



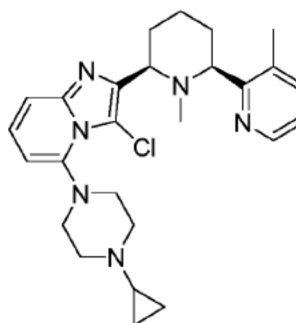
I-88



I-89



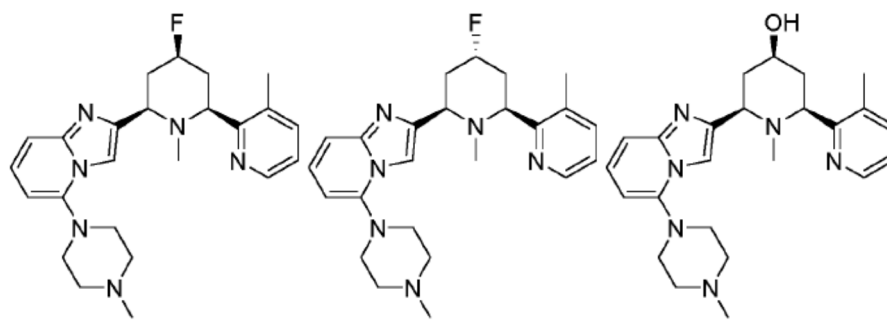
I-90



I-91

I-92

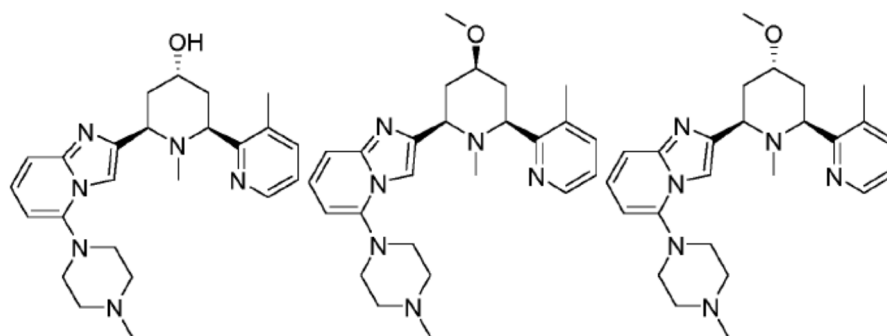
I-93



I-94

I-95

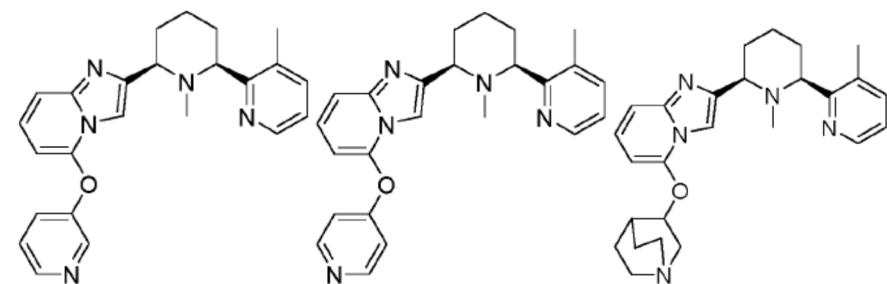
I-96



I-97

I-98

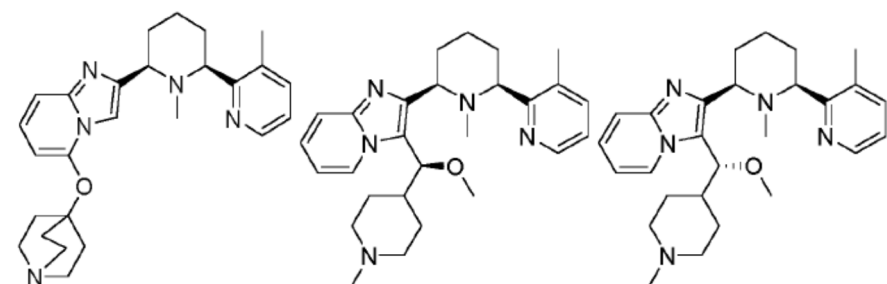
I-99



I-100

I-101

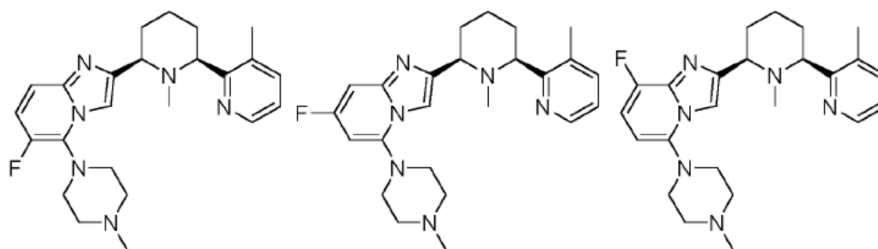
I-102



I-103

I-104

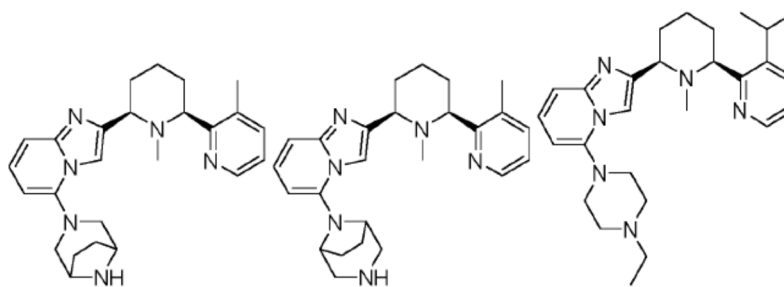
I-105



I-106

I-107

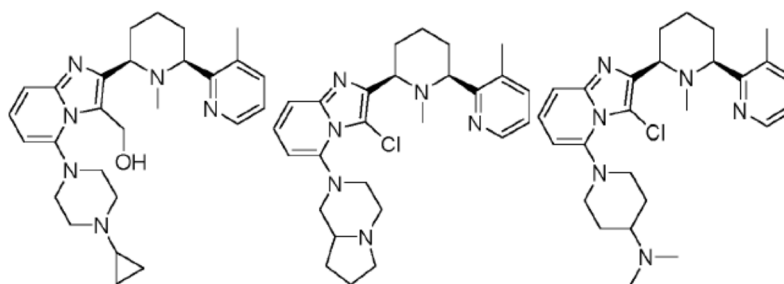
I-108



I-109

I-110

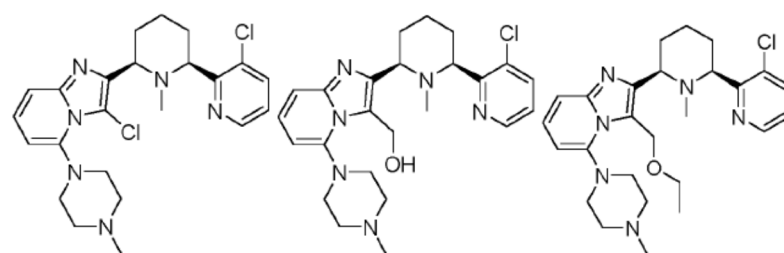
I-111



I-112

I-113

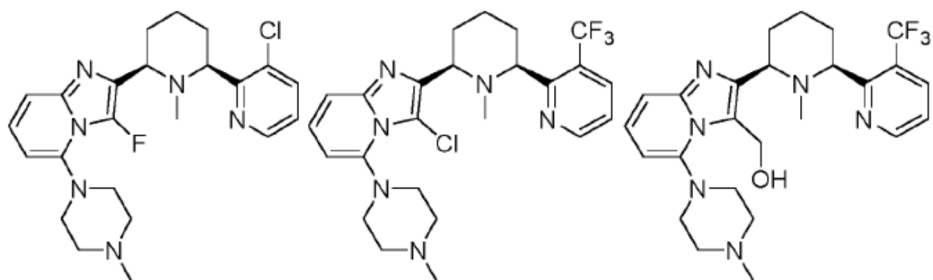
I-114



I-115

I-116

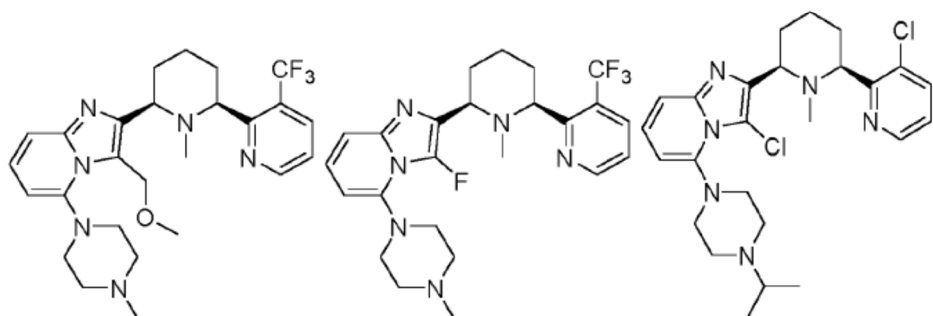
I-117



I-118

I-119

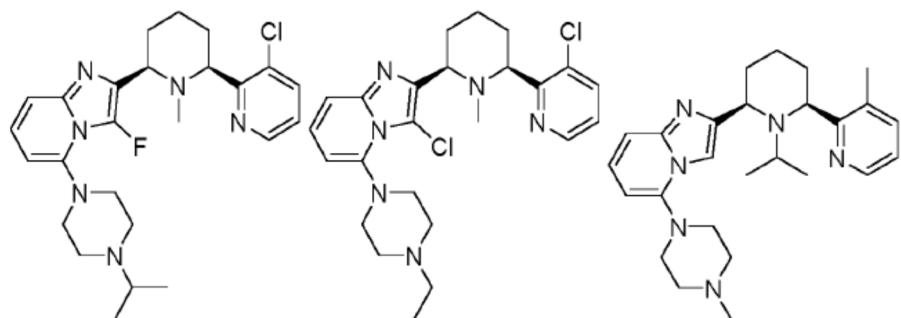
I-120



I-121

I-122

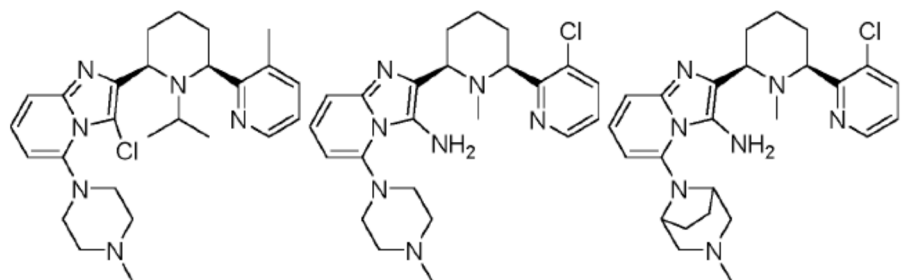
I-123



I-124

I-125

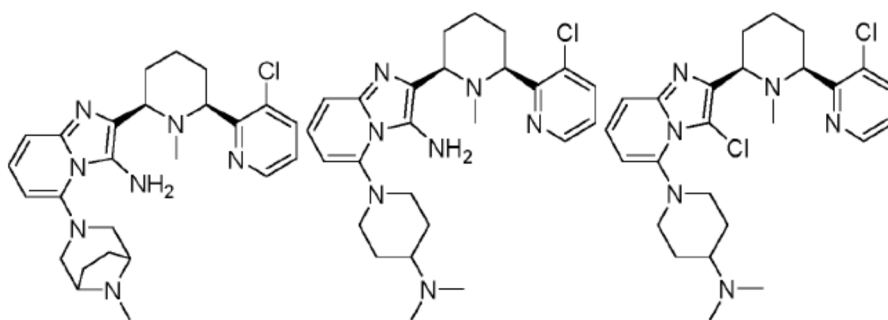
I-126



I-127

I-128

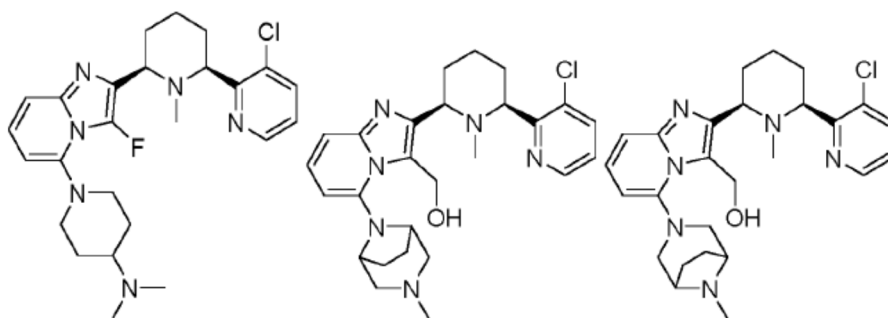
I-129



I-130

I-131

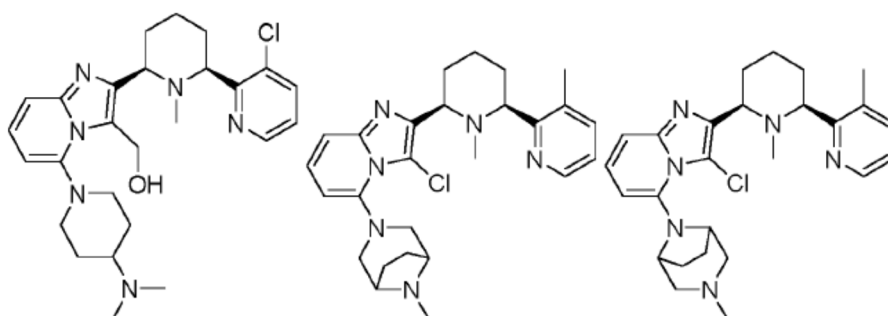
I-132



I-133

I-134

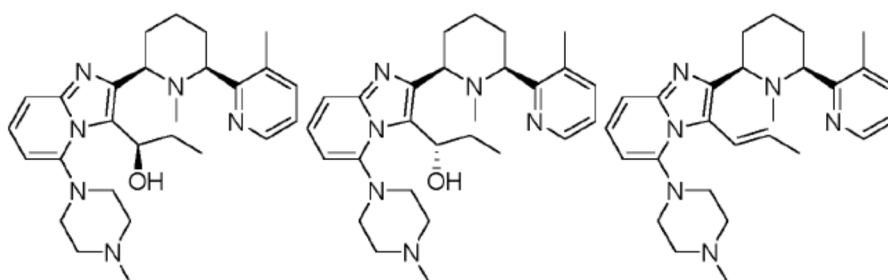
I-135



I-136

I-137

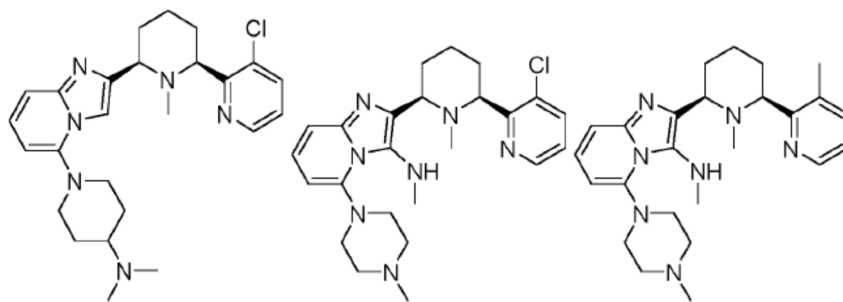
I-138



I-139

I-140

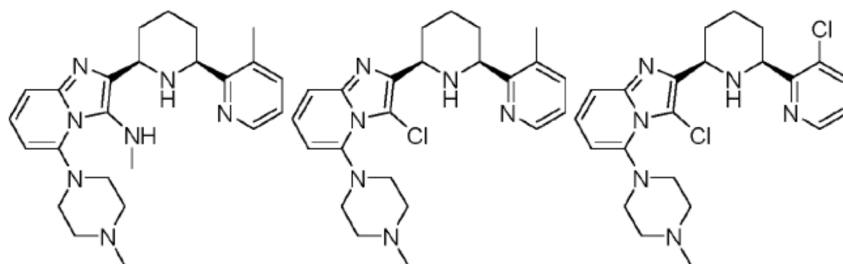
I-141



I-142

I-143

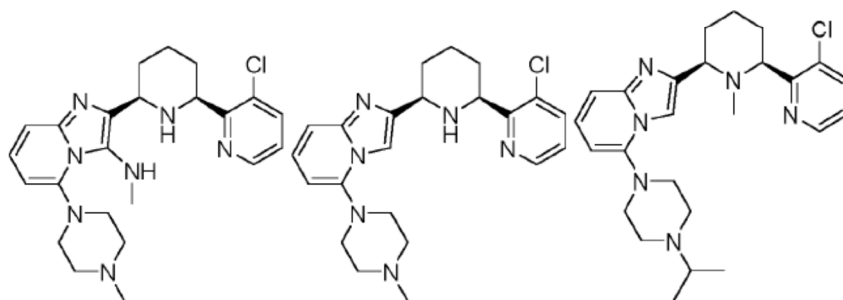
I-144



I-145

I-146

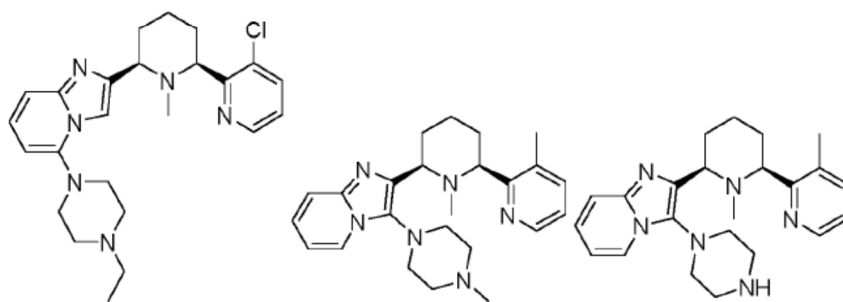
I-147



I-148

I-149

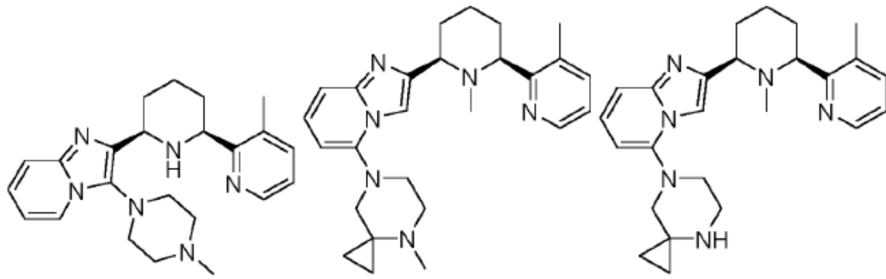
I-150



I-151

I-152

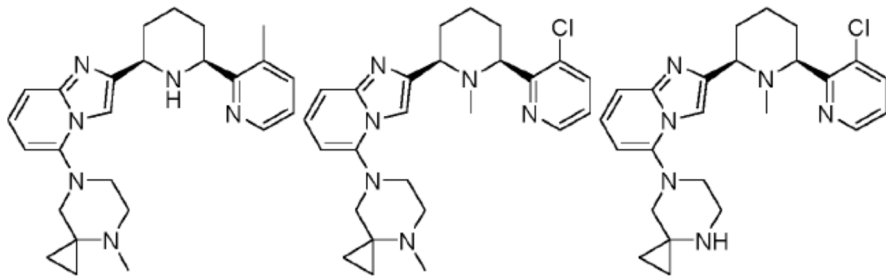
I-153



I-154

I-155

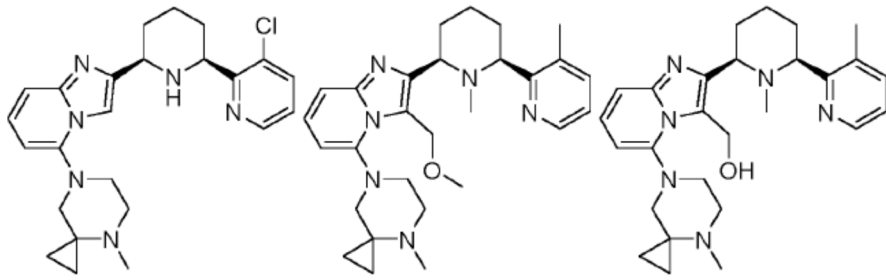
I-156



I-157

I-158

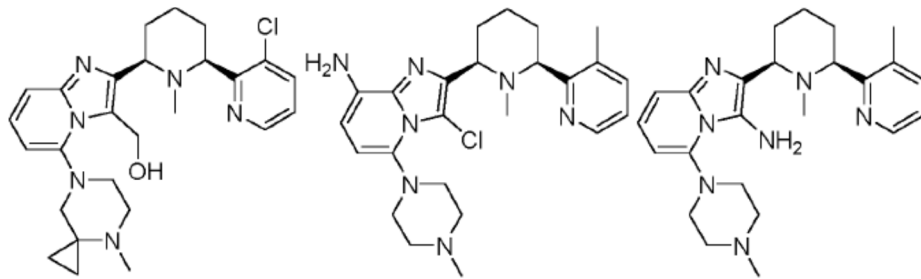
I-159



I-160

I-161

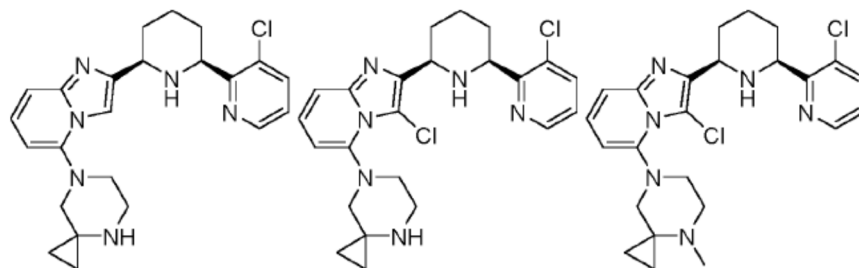
I-162



I-163

I-164

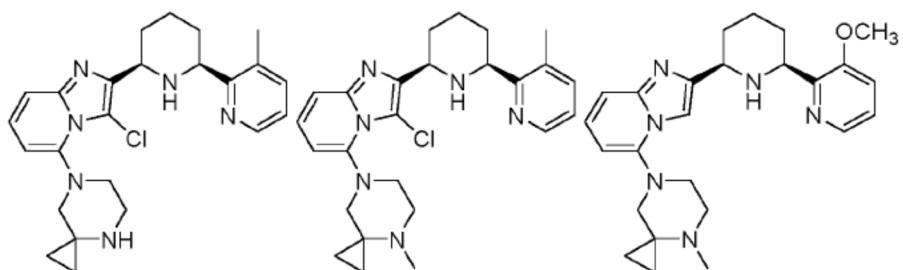
I-165



I-166

I-167

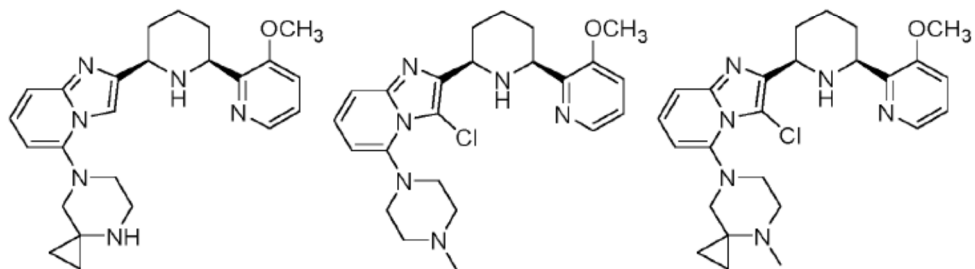
I-168



I-169

I-170

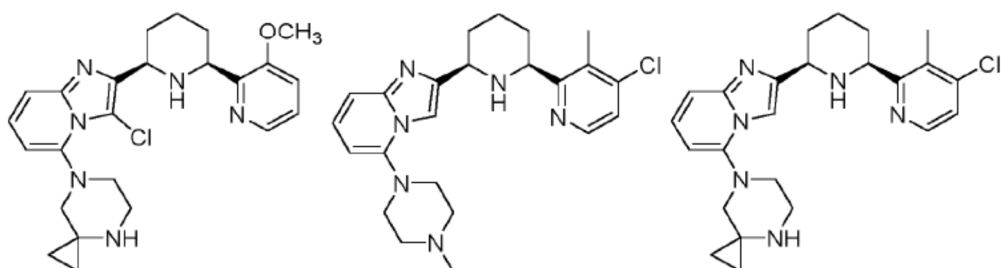
I-171



I-172

I-173

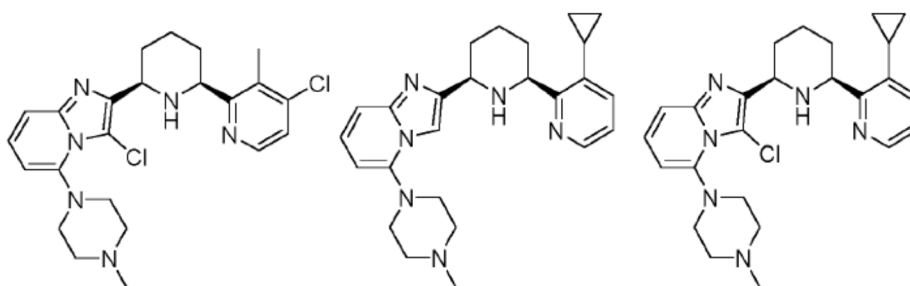
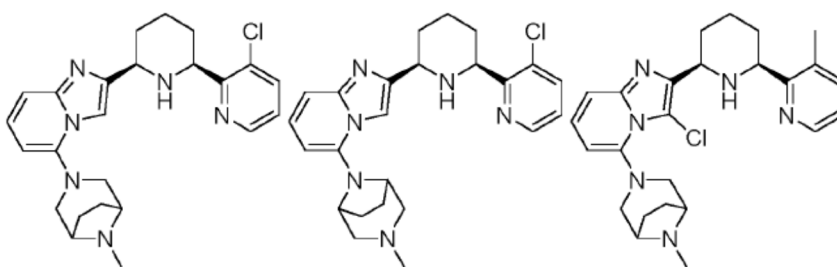
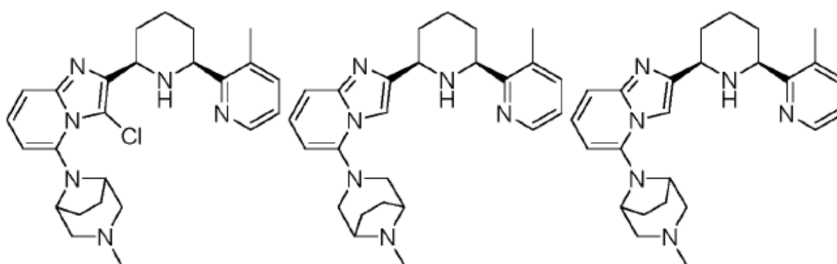
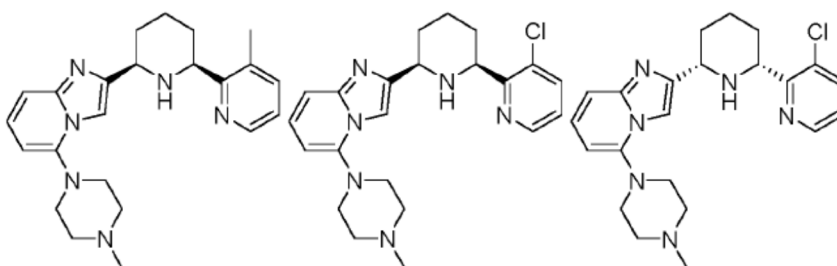
I-174



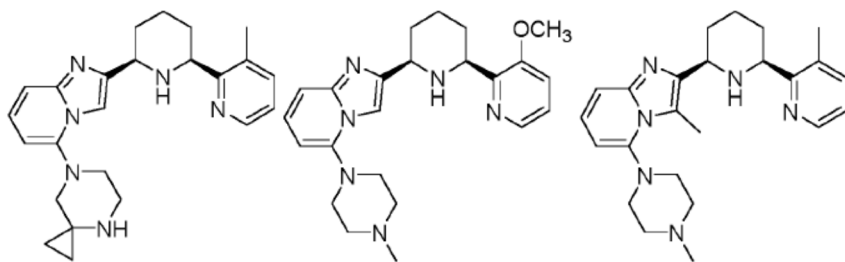
I-175

I-176

I-177

**I-178****I-179****I-180****I-181****I-182****I-183****I-184****I-185****I-186****I-187****I-188****I-189**

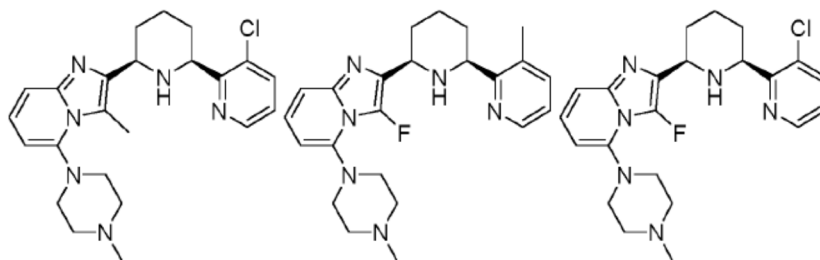
Nota: Estereoquímica asignada arbitrariamente para **I-188** y **I-189**; cada compuesto se aisló en forma estereoquímicamente enriquecida; el compuesto **I-149** corresponde a su racemato.



I-190

I-191

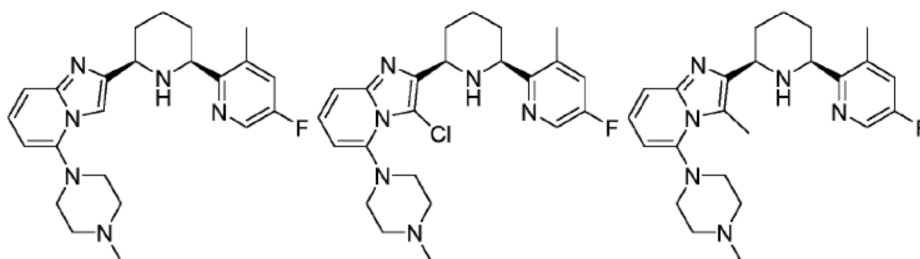
I-192



I-193

I-194

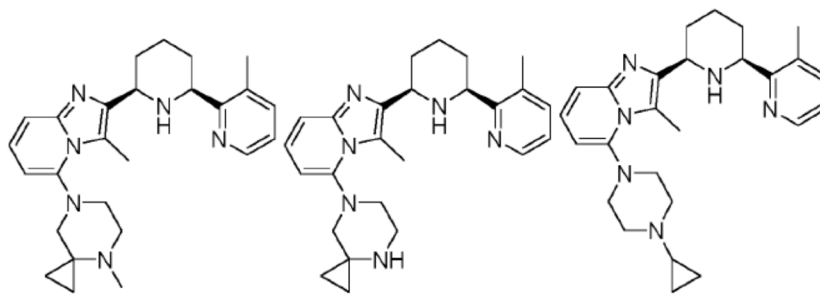
I-195



I-196

I-197

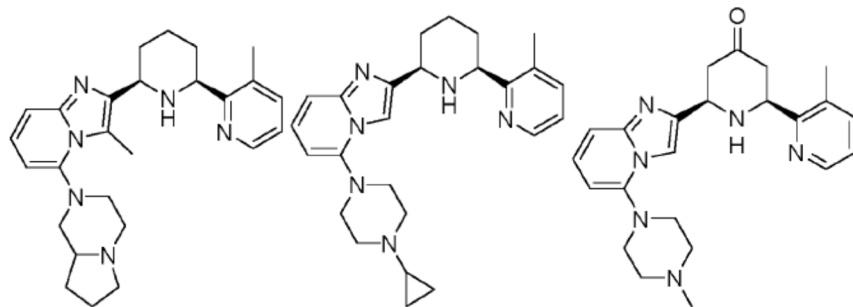
I-198



I-199

I-200

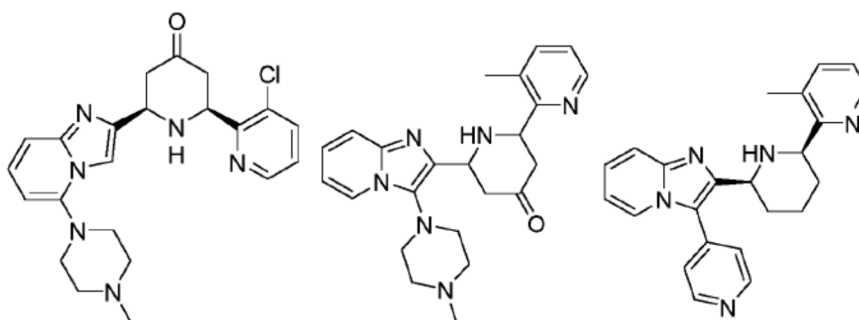
I-201



I-202

I-203

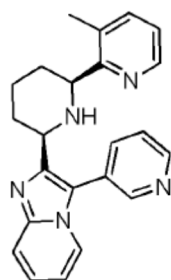
I-204



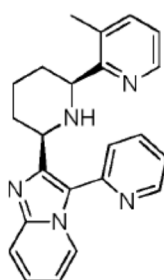
I-205

I-206

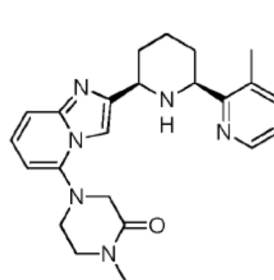
I-207



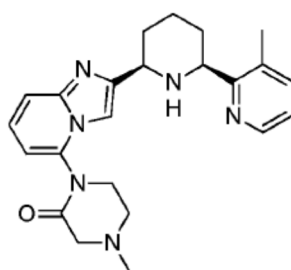
I-208



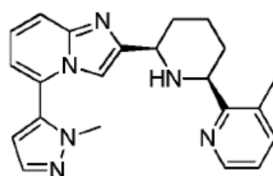
I-209



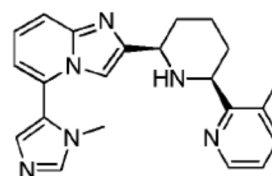
I-210



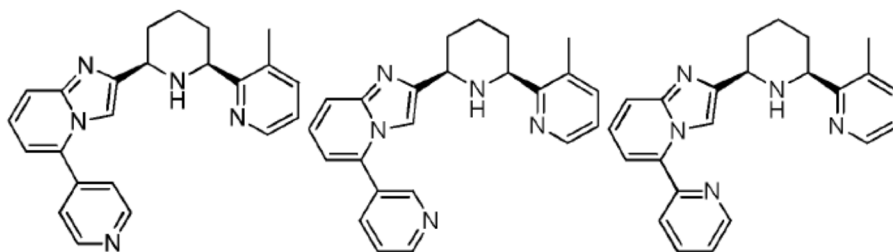
I-211



I-212



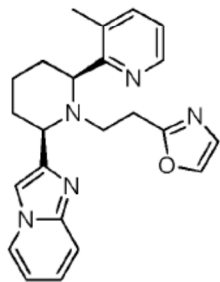
I-213



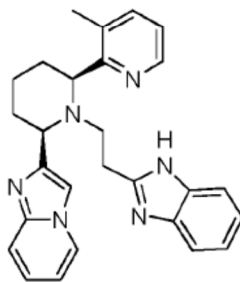
I-214

I-215

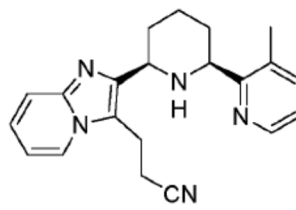
I-216



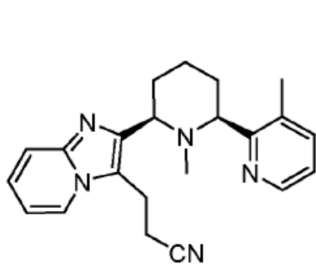
I-217



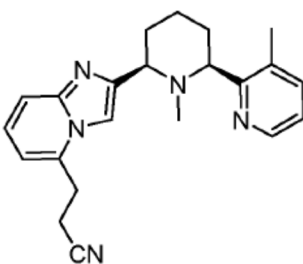
I-218



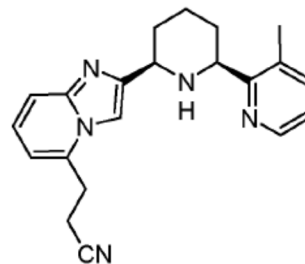
I-219



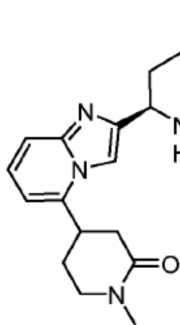
I-220



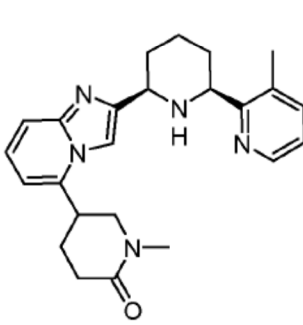
I-221



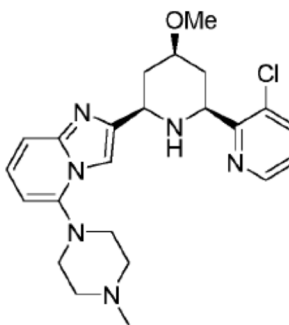
I-222



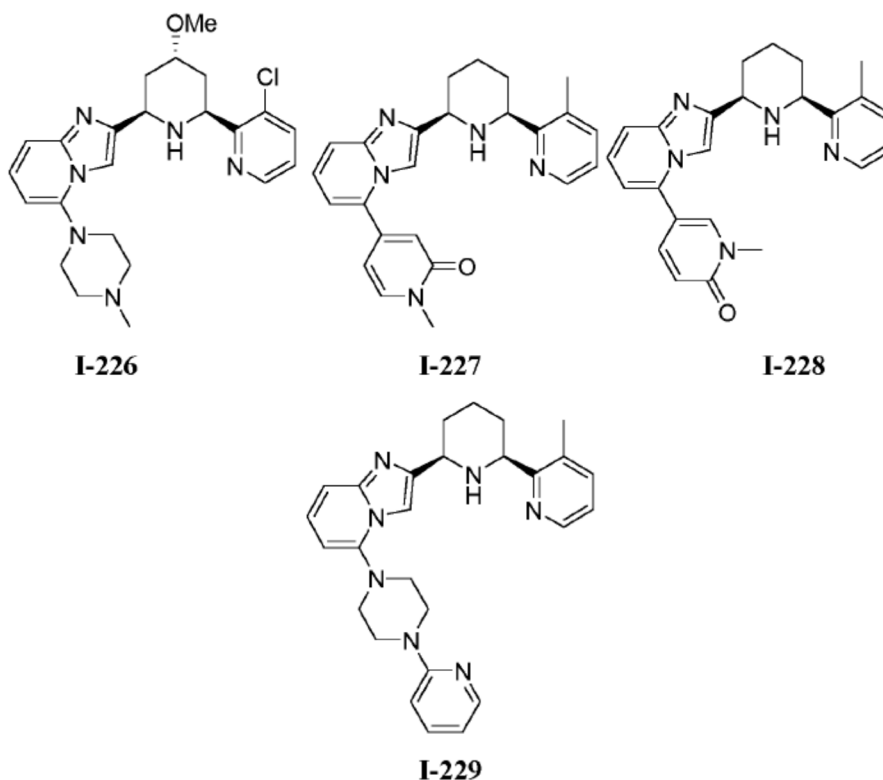
I-223



I-224



I-225



En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto mostrado en la tabla 1, anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

4. Métodos generales de proporcionar los presentes compuestos:

Los compuestos de esta invención se pueden preparar o aislar en general por métodos sintéticos y/o semisintéticos que conocen los expertos en la materia para compuestos análogos y por métodos descritos en detalles en los ejemplos, en el presente documento.

10

En los esquemas posteriores, donde se representa un grupo protector ("PG"), grupo saliente ("LG"), o condición de transformación particular, un experto en la materia apreciará que otros grupos protectores, grupos salientes y condiciones de transformación también son adecuados y se contemplan. Tales grupos y transformaciones se describen en detalle en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith y J. March, 5ª Edición, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2ª Edición, John Wiley & Sons, 1999, y *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

15

Como se usa en el presente documento, la frase "grupo saliente" (LG) incluye, pero no está limitada a, halógenos (por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato, bencenosulfonato, borosilato, nosilato, triflato), diazonio, y similares.

20

Como se usa en el presente documento, la frase "grupo protector de oxígeno" incluye, por ejemplo, grupos protectores de carbonilo, grupos protectores de hidroxilo, etc. Los grupos protectores de hidroxilo se conocen bien en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Syntesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999 y Philip Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Tieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, ésteres, éteres de alilo, éteres, éteres de sililo, éteres de alquilo, éteres de aralquilo, y éteres de alcóxialquilo. Los ejemplos de tales ésteres incluyen formiatos, acetatos, carbonatos, y sulfonatos. Los ejemplos específicos incluyen formiato, formiato de benzoilo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetilo), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-bencilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos tal como metilo, 9-fluorenilometilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo, y p-nitrobenzilo. Los ejemplos de tales éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo, y otros éteres trialquilsililo. Los éteres de alquilo incluyen éteres de metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, t-butilo, alilo, y aliloxycarbonilo o derivados. Los éteres de alcóxialquilo incluyen acetales tal como éteres de metoximetilo, metiltiométilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo, y tetrahidropiranilo. Los ejemplos de éteres de

30

35

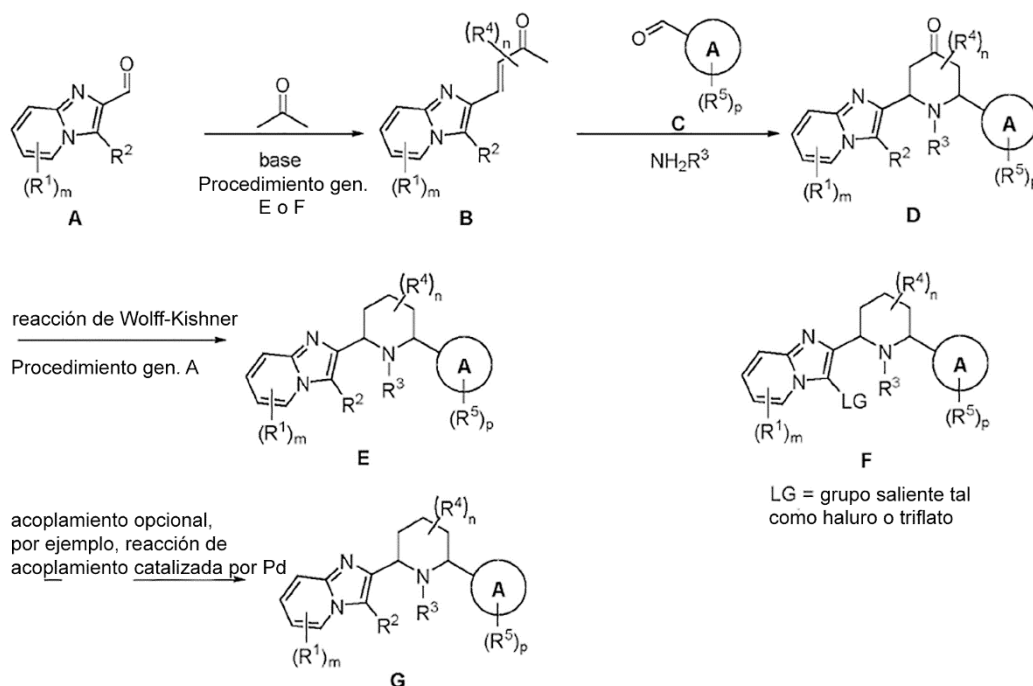
arilalquiltio incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, y 2- y 4-picolilo.

5 Los grupos protectores de amino se conocen bien en la técnica e incluyen los descrito en detalle en *Protecting Groups in Organic Syntesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999 y Philip Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Tieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no están limitados a, aralquilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alilaminas, amidas, y similares. Los ejemplos de tales incluyen t-butiloxicarbonilo (BOC), etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, tricloroetiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (CBZ), alilo, ftalimida, bencilo (Bn), fluorenilmetilcarbonilo (Fmoc), formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, y similares.

15 Un experto en la materia apreciará que varios grupos funcionales presentes en compuestos de la invención tal como grupos alifáticos, alcoholes, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldehídos, halógenos y nitrilos se pueden interconvertir por métodos bien conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitados a reducción, oxidación, esterificación, hidrólisis, oxidación parcial, reducción parcial, halogenación, deshidratación, hidratación parcial, e hidratación. Véase, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Edición, Ed: Smith, M. B. y March, J., J. Wiley & Sons, Nueva York: 2001. Tales interconversiones pueden requerir una o más de las técnicas anteriormente mencionadas, y ciertos métodos para sintetizar los compuestos de la invención se describen a continuación.

20 En un aspecto, ciertos compuestos de la presente invención de fórmula I, o subfórmulas de los mismos, se preparan en general según el esquema 1 mostrado a continuación:

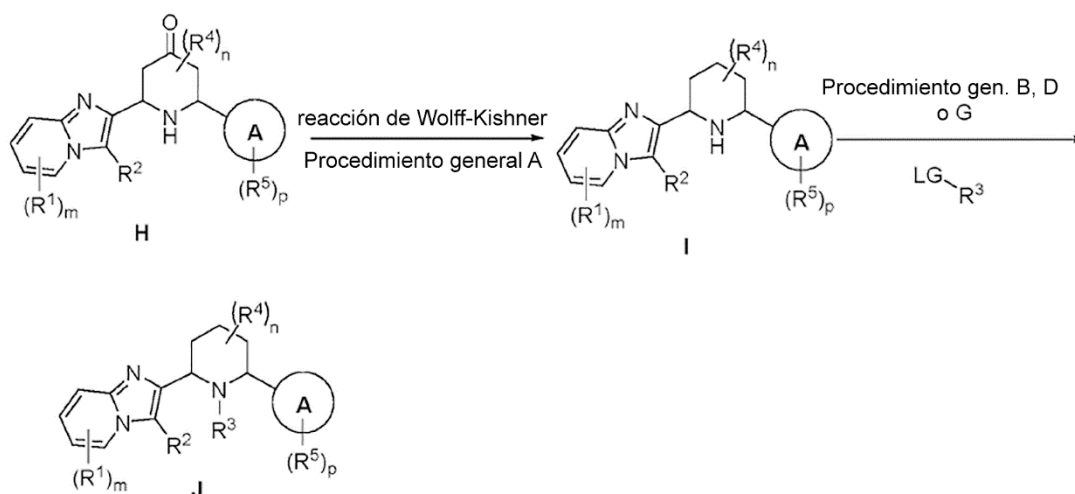
Esquema 1



25 En el esquema 1 anterior, PG es un grupo protector de nitrógeno, y cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , anillo A, m, n, y p es como se ha definido anteriormente y se describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

30 Como se muestra en general en el esquema 1, un aldehído según la estructura A se puede condensar con una cetona tal como acetona en presencia de una base para dar el intermedio B, por ejemplo, siguiendo los procedimientos generales E o F. Los procedimientos generales se describen en más detalle en la ejemplificación, posteriormente. La condensación con una amina tal como NH_2R^3 , por ejemplo, metilamina, y un aldehído de estructura C, proporciona compuestos de estructura D. En algunas formas de realización, tales compuestos son inhibidores de CXCR4 según la presente invención. En otras formas de realización, los compuestos de estructura D se reducen según el procedimiento general A para proporcionar compuestos de estructura E. En compuestos de estructura F donde R^2 es un grupo saliente (LG) apropiado, se puede realizar el acoplamiento cruzado (tal como acoplamiento catalizado por Pd) para proporcionar compuestos de estructura G. Si R^2 es hidrógeno en la estructura F, la halogenación o formación de un grupo saliente tal como triflato precede a la reacción de acoplamiento. Alternativamente, si R^2 es hidrógeno en la estructura F, se puede usar alquilación tal como una formilación con paraformaldehído o DMF para proporcionar ciertos compuestos de estructura G.

Esquema 2



5 Alternativamente, como se muestra en el esquema 2, se pueden reducir compuestos de piperidona de estructura **H** según el procedimiento general A para dar compuestos de estructura **I** y posteriormente hacer reaccionar con un electrófilo apropiado de fórmula $LG-R^3$, en donde LG se refiere a un grupo saliente apropiado tal como haluro o mesilato, dando compuestos de estructura **J**.

10

5. Usos, formulación y administración, y agentes terapéuticos adicionales coadministrados

Composiciones farmacéuticamente aceptables

15 Según otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir cuantificablemente CXCR4, o un mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas formas de realización, la cantidad de compuesto en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir

20 cuantificablemente CXCR4, o un mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas formas de realización, una composición de esta invención se formula para administración a un paciente en necesidad de tal composición. En algunas formas de realización, una composición de esta invención se formula para la administración oral a un paciente.

25 El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

El término "soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un soporte, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los soportes, adyuvantes

30 o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tal como seroalbúmina humana, sustancias tampón tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica,

35 poliacrilatos, ceras, copolímeros en bloque polietileno-polióxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o

40 indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de CXCR4, o un mutante del mismo.

45 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por spray de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, yugal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las

- composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites no volátiles, estériles como un solvente o medio de suspensión.
- Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para fines de formulación.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los soportes comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.
- Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por administración tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel, o el aparato digestivo inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- La aplicación tópica para el aparato digestivo inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos por vía tópica.
- Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más soportes. Los soportes para la administración tópica de compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, aceite de vaselina, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Los soportes adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceite de vaselina, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, con pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica, con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas formas de realización,

las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

5 La cantidad de compuestos de la presente invención que se puede combinar con los materiales soporte para producir una composición en una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped tratado, el modo de administración particular. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas se deben formular de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

10 También se debe entender que una pauta de dosis y tratamiento específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y el juicio del médico y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

15 *Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables*

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento en general son útiles para la inhibición de CXCR4 o un mutante del mismo.

20 La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de CXCR4, o un mutante del mismo, se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de CXCR4, o un mutante del mismo. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a CXCR4. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de CXCR4, o un mutante del mismo, se explican en los ejemplos, posteriormente.

30 Como se usa en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar”, “que trata” se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento se puede administrar después de que uno o más síntomas se hayan desarrollado. En otras formas de realización, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de síntomas (por ejemplo, a la luz de antecedentes de síntomas y/o a la luz de factores de susceptibilidad genéticos u otros). El tratamiento también se puede seguir después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recaída.

35 Los compuestos proporcionados son inhibidores de CXCR4 y, por tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de CXCR4. Por tanto, en ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar un trastorno mediado por CXCR4 que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad de ello un compuesto de la presente invención, o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Como se usa en el presente documento, los términos trastornos, enfermedades y/o afecciones “mediadas por CXCR4” como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otro estado nocivo en que se sabe que CXCR4, o un mutante del mismo, desempeña una función. Según esto, otra forma de realización de la presente invención se refiere a tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que CXCR4, o un mutante del mismo, desempeña una función.

45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones en donde el trastorno, enfermedad o afección incluye, pero no está limitado a, un trastorno proliferativo celular.

Trastornos proliferativos celulares

55 La presente invención presenta compuestos para uso en métodos para el diagnóstico y pronóstico de trastornos proliferativos celulares (por ejemplo, cáncer) y el tratamiento de estos trastornos dirigiéndose a CXCR4. La presente invención presenta además composiciones para uso en el diagnóstico y pronóstico de trastornos proliferativos celulares (por ejemplo, cáncer) y el tratamiento de estos trastornos dirigiéndose a CXCR4. Los trastornos proliferativos celulares descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, cáncer, obesidad, y enfermedades dependientes de proliferación. Tales trastornos se pueden diagnosticar usando métodos conocidos en la técnica.

60 *Cáncer*

65 El cáncer incluye, en una forma de realización, sin limitación leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no

de Hodgkin), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, enfermedad de cadena pesada, y tumores sólidos tal como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma).

En algunas formas de realización, el cáncer es glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, o retinoblastoma.

En algunas formas de realización, el cáncer es neuroma acústico, astrocitoma (por ejemplo, grado I - astrocitoma pilocítico, grado II - astrocitoma de bajo grado, grado III - astrocitoma anaplásico, o grado IV - glioblastoma (GBM)), cordoma, linfoma de SNC, cariofaringioma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, glioma mixto, glioma de nervio óptico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastásico, oligodendroglioma, tumores hipofisarios, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), o schwannoma. En algunas formas de realización, el cáncer es un tipo encontrado más comúnmente en niños que en adultos, tal como glioma del tronco encefálico, craneofaringioma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA), meduloblastoma, glioma del nervio óptico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), o tumor rabdoide. En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano adulto. En algunas formas de realización, el paciente es un niño o paciente pediátrico.

El cáncer incluye, en otra forma de realización, sin limitación, mesotelioma, hepatobiliar (hepático y conducto biliar), cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), cáncer uterino, carcinoma de los trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mielóide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, linfoma no de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, cáncer corticosuprarrenal, cáncer de la vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, o cáncer de las trompas de Falopio; cistoadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); cáncer de próstata; cáncer testicular; cáncer de la vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma de tejido blando y sinovial de hueso; rabdomyosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; cáncer tiroideo anaplásico; adenoma corticosuprarrenal; cáncer pancreático; carcinoma pancreático ductal o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/del estómago (GIST); linfoma; carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN); cáncer de glándula salivar; glioma, o cáncer cerebral; tumores de la vaina de nervios periféricos malignos asociados a neurofibromatosis-1 (MPNST); macroglobulinemia de Waldenstrom; o meduloblastoma.

En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, cáncer de las trompas de Falopio, cistoadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma de tejido blando y sinovial de hueso, rabdomyosarcoma, osteosarcoma, cáncer tiroideo anaplásico, adenoma corticosuprarrenal, cáncer pancreático, carcinoma pancreático ductal, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores de la vaina de nervios periféricos malignos asociados a neurofibromatosis-1 (MPNST), macroglobulinemia de Waldenstrom, o meduloblastoma.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar un cáncer que se presenta como un tumor sólido, tal como un sarcoma, carcinoma, o linfoma, que comprende la etapa de administrar un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de ello. Los tumores sólidos en general comprenden una masa anómala de tejido que típicamente no incluye quistes o áreas líquidas. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de carcinoma de células renales, o cáncer de riñón; carcinoma hepatocelular (HCC) o hepatoblastoma, o cáncer de hígado; melanoma; cáncer de mama; carcinoma colorrectal, o cáncer colorrectal; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer anal; cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) o cáncer de pulmón microcítico

(SCLC); cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, carcinoma ovárico, o cáncer de las trompas de Falopio; cistoadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); cáncer de próstata; cáncer testicular; cáncer de la vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma de tejido blando y sinovial de hueso; rhabdomiocarcinoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; cáncer tiroideo anaplásico; carcinoma corticosuprarrenal; cáncer pancreático; carcinoma pancreático ductal o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/del estómago (GIST); linfoma; carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN); cáncer de glándula salivar; glioma, o cáncer cerebral; tumores de la vaina del nervios periféricos malignos asociados a neurofibromatosis-1 (MPNST); macroglobulinemia de Waldenstrom; o meduloblastoma.

En algunas formas de realización el cáncer se selecciona de carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, carcinoma colorrectal, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, carcinoma ovárico, cáncer de las trompas de Falopio, cistoadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma de tejido blando y sinovial de hueso, rhabdomiocarcinoma, osteosarcoma, condrosarcoma, cáncer tiroideo anaplásico, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer pancreático, carcinoma pancreático ductal, adenocarcinoma pancreático, glioma, cáncer cerebral, tumores de la vaina de nervios periféricos malignos asociados a neurofibromatosis-1 (MPNST), macroglobulinemia de Waldenstrom, o meduloblastoma.

En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, carcinoma ovárico, cáncer de las trompas de Falopio, cistoadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma de tejido blando y sinovial de hueso, rhabdomiocarcinoma, osteosarcoma, cáncer tiroideo anaplásico, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer pancreático, carcinoma pancreático ductal, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores de la vaina de nervios periféricos malignos asociados a neurofibromatosis-1 (MPNST), macroglobulinemia de Waldenstrom, o meduloblastoma.

En algunas formas de realización, el cáncer es carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas formas de realización, el cáncer es hepatoblastoma. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de colon. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer rectal. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer ovárico o carcinoma ovárico. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer epitelial ovárico. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de las trompas de Falopio. En algunas formas de realización, el cáncer es cistoadenocarcinoma seroso papilar. En algunas formas de realización, el cáncer es carcinoma seroso papilar uterino (UPSC). En algunas formas de realización, el cáncer es hepatocolangiocarcinoma. En algunas formas de realización, el cáncer es sarcoma de tejido blando y sinovial de hueso. En algunas formas de realización, el cáncer es rhabdomiocarcinoma. En algunas formas de realización, el cáncer es osteosarcoma. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer tiroideo anaplásico. En algunas formas de realización, el cáncer es carcinoma corticosuprarrenal. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer pancreático o carcinoma pancreático ductal. En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma pancreático. En algunas formas de realización, el cáncer es glioma. En algunas formas de realización, el cáncer es tumores de la vaina de nervios periféricos malignos (MPNST). En algunas formas de realización, el cáncer es MPNST asociado a neurofibromatosis-1. En algunas formas de realización, el cáncer es macroglobulinemia de Waldenstrom. En algunas formas de realización, el cáncer es meduloblastoma.

La presente invención además presenta compuestos para uso en métodos y composiciones para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de cánceres asociados a virus, incluyendo tumores sólidos asociados al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tumores sólidos incurables positivos para el virus del papiloma humano (HPV-16), y leucemia de células T de adultos, que está causada por el virus de la leucemia de células T humanas de tipo 1 (HTLV-1) y es una forma muy agresiva de leucemia de células T CD4+ caracterizada por la integración clónica de HTLV-1 en células leucémicas (véase, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); así como tumores asociados a virus en cáncer gástrico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer cervical, cáncer vaginal, cáncer vulvar, carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, y carcinoma de células de Merkel. (Véase, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; véase también, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02408886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar un tumor en un paciente en necesidad de ello, que comprende administrar al paciente cualquiera de los compuestos, sales o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En algunas formas de realización, el tumor comprende cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, el tumor comprende cáncer melanoma. En algunas formas de realización, el tumor comprende cáncer de mama. En algunas formas de realización, el tumor comprende cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el tumor comprende cáncer de pulmón microcítico (SCLC). En algunas formas de realización, el tumor comprende cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).

En algunas formas de realización, el tumor se trata parando el crecimiento adicional del tumor. En algunas formas de realización, es tumor se trata reduciendo el tamaño (por ejemplo, volumen o masa) del tumor en al menos el 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 99% relativo al tamaño del tumor antes del tratamiento. En algunas formas de realización, los

tumores se tratan reduciendo la cantidad de los tumores en el paciente en al menos el 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 99% relativo a la cantidad de tumores antes del tratamiento.

Inmunodeficiencias primarias

5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones en donde el trastorno, enfermedad o afección incluye, pero no está limitada a, enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia primaria, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Las inmunodeficiencias primarias
10 tratables por los compuestos o composiciones para uso en métodos de la presente invención incluyen: síndrome de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis (WHIM); neutropenia congénita grave (SCN), especialmente las que surgen de deficiencia en G6PC3 (McDermott et al. (2010) Blood 116:2793-2802); deficiencia en GATA2 (síndrome Mono MAC) (Maciejweski-Duval et al. (2015) J. Leukoc. Biol. 5MA0815-288R (Epub. antes de imprimir); linfocitopenia idiopática de T CD4+ (ICL); y síndrome de Wiskott-Aldrich.

15 Los compuestos y composiciones para uso en el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer, un trastorno autoinmunitario, una inmunodeficiencia primaria, un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, enfermedad
20 hepática, o un trastorno cardíaco. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad o trastorno, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención preferiblemente se formulan en forma de unidad posológica para facilidad de administración y uniformidad de dosis. La expresión "forma de unidad posológica" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente
25 invención lo decidirá el médico en el ámbito del juicio médico racional. El nivel de dosis específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

35 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parental, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), yugal, como un spray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la enfermedad o trastorno que se trata. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

45 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tal como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

55 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles, estériles, como un solvente o medio
60 de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- y diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tal como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

65

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces que su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleaginoso. Las formas de depósitos inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres), y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósito también se preparan por atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o soportes no irritantes adecuados tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el principio activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o soporte inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes disgregantes tal como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes de retraso de solución, tal como parafina, f) aceleradores de absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes de humidificación tal como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y caparazones tal como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del aparato digestivo, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y dura rellenas usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos proporcionados también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y caparazones tal como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación, y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el principio activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros auxiliares de compresión tal como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del aparato digestivo, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, espráis, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se pueda requerir. También se contempla la formulación oftálmica, gotas óticas, y colirios como que están dentro del ámbito de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar o bien proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Según una forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibir la actividad CXCR4 en una muestra biológica que comprenden la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

5 Según otra forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibir la actividad de CXCR4, o un mutante del mismo, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un método de inhibir irreversiblemente la actividad de CXCR4, o un mutante del mismo, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

10 El término “muestra biológica”, como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

15 Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en un método de inhibir CXCR4 en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

20 Según otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en un método de inhibir la actividad de CXCR4, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. Según ciertas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en un método de inhibir irreversiblemente la actividad de CXCR4, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en método para tratar un trastorno mediado por CXCR4, o un mutante del mismo, en un paciente en necesidad de ello, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales trastornos se describen en detalle en el presente documento.

Coadministración de agentes terapéuticos adicionales

35 Dependiendo de la afección, o enfermedad, particular que se va a tratar, también pueden estar presentes agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección, en las composiciones de esta invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad, o afección, particular, se conocen como “apropiados para la enfermedad, o afección, que se trata”.

40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratar un enfermedad o afección divulgada que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y coadministrar simultánea o secuencialmente una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como los descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, el método incluye coadministrar un agente terapéutico adicional. En algunas formas de realización, el método incluye coadministrar dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, la combinación del compuesto divulgado y el agente o agentes terapéutico(s) adicional(es) actúa sinérgicamente.

50 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto terapéutico inmunoestimulador. En algunas formas de realización, el compuesto terapéutico inmunoestimulador se selecciona de elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor de tipo toll, o un activador de ROR γ t.

55 En algunas formas de realización el método además comprende administrar a dicho paciente un tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor del punto de regulación inmunitario. En algunas formas de realización el método además comprende administrar al paciente en necesidad de ello tres agentes terapéuticos seleccionados de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto terapéutico inmunoestimulador, y un inhibidor del punto de regulación inmunitario.

60 Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de OX40. Los agonistas de OX40 que se estudian en ensayos clínicos incluyen PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cáncer de riñón metastásico (NCT03092856) y cánceres y neoplasias avanzadas (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en ensayos de cáncer en fase 1 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en tumores sólidos avanzados (NCT02318394 y NCT02705482); MEDI6469, un anticuerpo anti-OX40 agonista (Medimmune/AstraZeneca), en pacientes con cáncer colorrectal (NCT02559024), cáncer de mama (NCT01862900),

cáncer de cabeza y cuello (NCT02274155) y cáncer de próstata metastásico (NCT01303705); y BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cánceres avanzados (NCT02737475).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de CD137 (también llamado 4-1BB). Los agonistas de CD137 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen utomilumab (PF-05082566, Pfizer) un anticuerpo anti-CD137 agonista, en linfoma de células B grandes difuso (NCT02951156) y en cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812 y NCT05082566); urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD137 agonista, en melanoma y cáncer de piel (NCT02652455) y glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de CD27. Los agonistas de CD27 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics) un anticuerpo anti-CD27 agonista, en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma ovárico, cáncer colorrectal, cáncer de células renales, y glioblastoma (NCT02335918); linfomas (NCT01460134); y glioma y astrocitoma (NCT02924038).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR). Los agonistas de GITR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen TRX518 (Leap Therapeutics), un anticuerpo anti-GITR agonista, en melanoma maligno y otros tumores sólidos malignos (NCT01239134 y NCT02628574); GWN323 (Novartis), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos y linfoma (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), un anticuerpo anti-GITR agonista, en cánceres avanzados (NCT02697591 y NCT03126110); MK-4166 (Merck), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos (NCT02132754) y MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), una molécula ligando de GITR hexamérica agonista con un dominio Fc de IgG1 humana, en tumores sólidos avanzados (NCT02583165).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas del coestimulador de células T inducible (ICOS, también conocido como CD278). Los agonistas de ICOS que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI-570 (Medimmune), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en linfomas (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en fase 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en fase 1 (NCT02904226).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de receptor de tipo IgG destructor (KIR). Los inhibidores de KIR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-KIR, en leucemias (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), mieloma múltiple (NCT02252263), y linfoma (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) en mieloma (NCT01222286 y NCT01217203); e IPH4102 (Innate Pharma), un anticuerpo anti-KIR que se une a tres dominios de la larga cola citoplásmica (KIR3DL2), en linfoma (NCT02593045).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de CD47 de la interacción entre CD47 y proteína reguladora de señal alfa (SIRPa). Los inhibidores de CD47/SIRPa que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen ALX-148 (Alexo Therapeutics), una variante antagonista de (SIRPa) que se une a CD47 y previene la señalización mediada por CD47/SIRPa, en fase 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), una proteína de fusión recombinante soluble creada por cruzamiento del dominio N-terminal de unión a CD47 de SIRPa con el dominio Fc de IgG1 humana, actúa uniéndose a CD47 humana, y previene que se administre su señal de "no comer" a macrófagos, está en ensayos clínicos en fase 1 (NCT02890368 y NCT02663518); CC-90002 (Celgene), un anticuerpo anti-CD47, en leucemias (NCT02641002); y Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), en neoplasias colorrectales y tumores sólidos (NCT02953782), leucemia mielóide aguda (NCT02678338) y linfoma (NCT02953509).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de CD73. Los inhibidores de CD73 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI9447 (Medimmune), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02503774); y BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02754141).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas del estimulador de proteínas de genes de interferón (STING, también conocido como proteína transmembrana 173, o TMEM173). Los agonistas de STING que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MK-1454 (Merck), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en linfoma (NCT03010176); y ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en fase 1 (NCT02675439 y NCT03172936).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de CSF1R. Los inhibidores de CSF1R que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen pexidartinib (PLX3397, Plexxikon), un inhibidor de molécula pequeña de CSF1R, en cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cánceres metastásicos y avanzados (NCT02777710) y melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, tumor estromal gastrointestinal (GIST) y cáncer ovárico (NCT02452424); e IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), un anticuerpo anti-CSF-1R, en cáncer pancreático (NCT03153410), melanoma (NCT03101254), y tumores sólidos

(NCT02718911); y BLZ945 (metilamida del ácido 4-[2((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)-benzotiazol-6-iloil]-piridina-2-carboxílico, Novartis), un inhibidor oralmente disponible de CSF1R, en tumores sólidos avanzados (NCT02829723).

Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores del receptor de NKG2A. Los inhibidores del receptor de NKG2A que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen monalizumab (IPH2201, Innate Pharma), un anticuerpo anti-NKG2A, en neoplasias de cabeza y cuello (NCT02643550) y leucemia linfocítica crónica (NCT02557516).

5 En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación inmunitario se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab, o pidilizumab.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratar cáncer en un paciente en necesidad de ello, en donde dicho método comprende administrar a dicho paciente un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados a un inhibidor de indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO), un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP), un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC), un inhibidor de CDK4/CDK6, o un inhibidor de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K).

15 En algunas formas de realización, el inhibidor de IDO se selecciona de epacadostat, indoximod, capmanitib, GDC-0919, PF-06840003, BMS:F001287, Phy906/KD108, o una enzima que rompe quinurenina.

20 En algunas formas de realización, el inhibidor de PARP se selecciona de olaparib, rucaparib, o niraparib.

En algunas formas de realización, el inhibidor de HDAC se selecciona de vorinostat, romidepsina, panobinostat, belinostat, entinostat, o chidamida.

25 En algunas formas de realización, el inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib, ribociclib, abemaciclib o trilaciclib.

30 En algunas formas de realización, el método comprende además administrar a dicho paciente un tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor del punto de regulación inmunitario. En algunas formas de realización, el método comprende administrar al paciente en necesidad de ello tres agentes terapéuticos seleccionados de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO), un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP), un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC), un inhibidor de CDK4/CDK6, o un inhibidor de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), y un tercer agente terapéutico seleccionado de un inhibidor del punto de regulación inmunitario. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación inmunitario se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab, o pidilizumab.

35 Otro terapéutico inmunoestimulador que se puede usar en la presente invención es interleuquina 15 recombinante humana (rhIL-15). rhIL-15 se ha ensayado en clínica como una terapia para melanoma y carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y leucemias (NCT02689453). Otro terapéutico inmunoestimulador que se puede usar en la presente invención es interleuquina 12 recombinante humana (rhIL-12). Otro inmunoterapéutico basado en IL-15 adecuado es IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto de una forma sintética de IL-15 endógena en complejo con la proteína de unión a IL-15 soluble cadena alfa del receptor de IL-15 (IL15:sIL-15RA), que se ha ensayado en ensayos clínicos de fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón no microcítico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02452268). La interleuquina 12 humana recombinante (rhIL-12) se ha ensayado en la clínica para muchas indicaciones oncológicas, por ejemplo, como una terapia para linfoma (NM-IL-12, Neumedicines, Inc.), (NCT02544724 y NCT02542124).

40 En algunas formas de realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de alpelisib, taselisib, pictilisib, copanlisib, duvelisib, PQR309, o TGR1202.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratar cáncer en un paciente en necesidad de ello, en donde dicho método comprende administrar a dicho paciente un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un terapéutico basado en platino, un taxano, un inhibidor de nucleósido, o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis de ADN normal, síntesis de proteínas, replicación celular, o inhibirá de otra manera células en proliferación rápida.

60 En algunas formas de realización, el terapéutico basado en platino se selecciona de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, picoplatino o satraplatino.

En algunas formas de realización, el taxano se selecciona de paclitaxel, docetaxel, paclitaxel unido a albúmina, cbazitaxel o SID530.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico que interfiere con la síntesis de ADN normal, síntesis de proteínas, replicación celular, o inhibirá de otra manera células en proliferación rápida se selecciona de trabectedin, mecloretamina, vincristina, temozolomida, citarabina, lomustina, azacitidina, omacetaxina mepesuccinato, asparaginasa *Erwinia chrysanthemi*, mesilato de eribulina, capacetrina, bendamustina, ixabepilona, nelarabina, clorafabina, trifluridina, o tipiracil.

En algunas formas de realización, el método además comprende administrar a dicho paciente un tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor del punto de regulación inmunitario. En algunas formas de realización, el método comprende administrar al paciente en necesidad de ello, tres agentes terapéuticos seleccionados de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo agente terapéutico seleccionado de terapéutico basado en platino, un taxano, un inhibidor de nucleósido, o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis de ADN normal, síntesis de proteínas, replicación celular, o inhibirá de otra manera células en proliferación rápida, y un tercer agente terapéutico seleccionado de un inhibidor del punto de regulación inmunitario.

En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación inmunitario se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab, o pidilizumab.

En algunas formas de realización, cualquiera de los métodos anteriores comprende además la etapa de obtener una muestra biológica del paciente y medir la cantidad de un biomarcador relacionado con la enfermedad.

En algunas formas de realización, la muestra biológica es una muestra de sangre.

En algunas formas de realización, el biomarcador relacionado con la enfermedad se selecciona de células T CD8+ circulantes o la proporción de células T CD8+:células Treg.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratar un cáncer avanzado que comprende administrar un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo, ya sea como un agente único (monoterapia) o en combinación con un quimioterapéutico, un terapéutico dirigido, tal como un inhibidor de quinasa, y/o una terapia inmunomoduladora, tal como un inhibidor del punto de regulación inmunitario. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación inmunitario es un anticuerpo hacia PD-1. PD-1 se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) para prevenir que el receptor se una al ligando inhibidor PDL-1, anulando de esta manera la capacidad de tumores para suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral del huésped.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa o antagonista de VEGF-R. Los inhibidores de VEGF e inhibidores de quinasa útiles en la presente invención incluyen: bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche) un anticuerpo monoclonal anti-VEGF; ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly), un anticuerpo anti-VEGFR-2 y ziv-aflibercept, también conocido como VEGF Trap (Zaltrap®, Regeneron/Sanofi). Los inhibidores de VEGFR, tal como regorafenib (Stivarga®, Bayer); vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca); axitinib (Inlyta®, Pfizer); y lenvatinib (Lenvima®, Eisai); inhibidores de Raf tal como sorafenib (Nexavar®, Bayer AG y Onyx); dabrafenib (Tafinlar®, Novartis); y vemurafenib (Zelboraf®, Genentech/Roche); inhibidores de MEK, tal como cobimetanib (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche); trametinib (Mekinist®, Novartis); inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl, tal como imatinib (Gleevec®, Novartis); nilotinib (Tasigna®, Novartis); dasatinib (Sprycel®, BristolMyersSquibb); bosutinib (Bosulif®, Pfizer); y ponatinib (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de Her2 y EGFR, tal como gefitinib (Iressa®, AstraZeneca); erlotinib (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); lapatinib (Tykerb®, Novartis); afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); osimertinib (EGFR dirigido activado, Tagrisso®, AstraZeneca); y brigatinib (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de c-Met y VEGFR2, tal como cabozanitinib (Cometriq®, Exelexis); e inhibidores multiquinasa, tal como sunitinib (Sutent®, Pfizer); pazopanib (Votrient®, Novartis); inhibidores de ALK, tal como crizotinib (Xalkori®, Pfizer); ceritinib (Zykadia®, Novartis); y alectinib (Alecenza®, Genentech/Roche); inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, tal como ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); e inhibidores del receptor de Flt3, tal como midostaurina (Rydapt®, Novartis).

Otros inhibidores de quinazas y antagonistas de VEGF-R que están en desarrollo y se pueden usar en la presente invención incluyen tivozanib (Aveo Pharmaceuticals); vatalanib (Bayer/Novartis); lucitanib (Clovis Oncology); dovitinib (TKI258, Novartis); Chiauanib (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); linifanib (Abbott Laboratories); neratinib (HKI-272, Puma Biotechnology); radotinib (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Corea del Sur); ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); foretinib (Exelexis, GlaxoSmithKline); quizartinib (Daiichi Sankyo) y motesanib (Amgen/Takeda).

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación celular, angiogénesis y absorción de glucosa. Los inhibidores de mTOR aprobados útiles en la presente invención incluyen everolimus (Afinitor®, Novartis); temsirolimus (Torisel®, Pfizer); y sirolimus (Rapamune®, Pfizer).

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Los inhibidores de PARP aprobados útiles en la presente invención incluyen olaparib (Lynparza®,

AstraZeneca); rucaparib (Rubraca®, Clovis Oncology); y niraparib (Zejula®, Tesaro). Otros inhibidores de PARP que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen talazoparib (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); veliparib (ABT-888, AbbVie); y BGB-290 (BeiGene, Inc.).

5 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K). Los inhibidores de PI3K aprobados útiles en la presente invención incluyen idelalisib (Zydelig®, Gilead). Otros inhibidores de PI3K que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen alpelisib (BYL719, Novartis); taseolisib (GDC-0032, Genentech/Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech/Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (anteriormente IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piquar Therapeutics, Suiza); y TGR1202
10 (anteriormente RP5230, TG Therapeutics).

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del proteasoma. Los inhibidores del proteasoma aprobados útiles en la presente invención incluyen bortezomib (Velcade®, Takeda); carfilzomib (Kyprolis®, Amgen); e ixazomib (Ninlaro®, Takeda).

15 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC). Los inhibidores de HDAC aprobados útiles en la presente invención incluyen vorinostat (Zolinza®, Merck); romidepsin (Istodax®, Celgene); panobinostat (Farydak®, Novartis); y belinostat (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals). Otros inhibidores de HDAC que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen entinostat (SNDX-
20 275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); y chidamida (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de CDK, tal como un inhibidor de CDK 4/6. Los inhibidores de CDK 4/6 aprobados útiles en la presente invención incluyen palbociclib (Ibrance®, Pfizer); y ribociclib (Kisqali®, Novartis). Otros inhibidores de CDK 4/6 que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen abemaciclib (Ly2835219, Eli Lilly); y trilaciclib (G1T28, G1 Therapeutics).

25 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO). Los inhibidores de IDO que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); y una enzima que rompe quineurina (Kynase, Kyn Therapeutics).

30 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO). Los inhibidores de IDO que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); y una enzima que rompe quineurina (Kynase, Kyn Therapeutics).

35 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un antagonista de un factor de crecimiento, tal como un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o factor de crecimiento epidérmico (EGF) o su receptor (EGFR). Los antagonistas de PDGF aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen olaratumab (Lartruvo®, Eli Lilly). Los antagonistas de EGFR aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen cetuximab (Erbix®, Eli Lilly); necitumumab (Portrazza®, Eli Lilly), panitumumab (Vectibix®, Amgen); y osimertinib (EGFR activado dirigido, Tagrisso®, AstraZeneca).

40 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de aromatasa. Los inhibidores de aromatasa aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen exemestano (Aromasin®, Pfizer); anastazol (Arimidex®, AstraZeneca) y letrozol (Femara®, Novartis).

45 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un antagonista de la ruta hedgehog. Los inhibidores de la ruta hedgehog aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); y vismodegib (Erivedge®, Genentech), ambos para el tratamiento de carcinoma de células basales.

50 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de ácido fólico. Los inhibidores de ácido fólico aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly).

55 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de receptor 4 de quimioquina CC (CCR4). Los inhibidores de CCR4 que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen mogamulizumab (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Japón).

60 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa (IDH). Los inhibidores de IDH que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

65 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de arginasa. Los inhibidores de arginasa que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen AEB1102 (arginasa pegilada recombinante, Aeglea Biotherapeutics), que se está estudiando en ensayos clínicos en fase 1 para leucemia mieloide aguda y síndrome meilodisplásico (NCT02732184) y tumores sólidos (NCT02561234); y CB-1158 (Calithera Biosciences).

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen CB-839 (Calithera Biosciences).

5 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo que se une a antígenos tumorales, es decir, proteínas expresadas en la superficie celular de células tumorales. Los anticuerpos aprobados que se unen a antígenos tumorales que se pueden usar en la presente invención incluyen rituximab (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); ofatumumab (anti-CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); obinutuzumab (anti-CD20, Gazyva®, Genentech), ibritumomab (anti-CD20 e itrio-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); daratumumab (anti-CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), dinutuximab (anti-glucolípido GD2, Unituxin®, United Therapeutics); trastuzumab (anti-HER2, Herceptin®, Genentech); ado-trastuzumab emtansina (anti-HER2, fusionado a emtansina, Kadcyla®, Genentech); y pertuzumab (anti-HER2, Perjeta®, Genentech); y brentuximab vedotin (conjugado anti-CD30-fármaco, Adcetris®, Seattle Genetics).

15 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de topoisomerasa. Los inhibidores de topoisomerasa aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen irinotecano (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); topotecano (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Los inhibidores de topoisomerasa que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen pixantrona (Pixuvri®, CTI Biopharma).

20 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de nucleósido, u otro terapéutico que interfiere con la síntesis de ADN normal, síntesis de proteínas, replicación celular, o inhibirá de otra manera células que proliferan rápidamente. Tales inhibidores de nucleósido y otros terapéuticos incluyen trabectedina (agente alquilante de guanidina, Yondelis®, Janssen Oncology), mecloretamina (agente alquilante, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); vincristina (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); temozolomida (profármaco para agente alquilante 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC) Temodar®, Merck); inyección de citarabina (ara-C, análogo de citidina antimetabólico, Pfizer); lomustina (agente alquilante, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); azacitidina (análogo nucleósido pirimidina de citidina, Vidaza®, Celgene); mepesuccinato de omacetaxina (éster de cefalotaxina) (inhibidor de la síntesis de proteínas, Synribo®, Teva Pharmaceuticals); asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (enzima para la eliminación de asparragina, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); mesilato de eribulina (inhibidor de microtúbulos, antimitótico basado en tubulina, Halaven®, Eisai); cabazitaxel (inhibidor de microtúbulos, antimitótico basado en tubulina, Jevtana®, Sanofi-Aventis); capacetina (inhibidor de timidilato sintasa, Xeloda®, Genentech); bendamustina (derivado bifuncional de mecloretamina, se cree que forma entrecruzamiento intrahebra de ADN, Treanda®, Cephalon/Teva); ixabepilona (análogo semisintético de epotilona B, inhibidor de microtúbulos, antimitótico basado en tubulina, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); nelarabina (profármaco de análogo de desoxiguanosina, inhibidor metabólico de nucleósido, Arranon®, Novartis); clorafabina (profármaco de inhibidor de ribonucleótido reductasa, inhibidor competitivo de desoxicitidina, Clolar®, Sanofi-Aventis); y trifluridina y tipiracilo (análogo de nucleósido basado en timidina e inhibidor de timidina fosforilasa, Lonsurf®, Taiho Oncology).

40 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un terapéutico basado en platino, también denominados platinos. Los platinos producen entrecruzamiento de ADN, de modo que inhiben la reparación del ADN y/o la síntesis de ADN, principalmente en células que se reproducen rápidamente, tal como células cancerosas. Los terapéuticos basados en platino aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen cisplatino (Platinol®, Bristol-Myers Squibb); carboplatino (Paraplatin®, Bristol-Myers Squibb; también, Teva; Pfizer); oxaliplatino (Eloxitin® Sanofi-Aventis); y nedaplatino (Aqupla®, Shionogi). Otros terapéuticos basados en platino que han experimentado ensayo clínico y se pueden usar en la presente invención incluyen picoplatino (Poniard Pharmaceuticals); y satraplatino (JM-216, Agennix).

50 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un compuesto taxano, que produce desorganización de los microtúbulos, que son esenciales para la división celular. Los compuestos taxanos aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), paclitaxel unido a albumina (Abraxane®; Abraxis/Celgene), y cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi-Aventis). Otros compuestos taxanos que han experimentado ensayo clínico y se pueden usar en la presente invención incluyen SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

55 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteína antiapoptóticas, tal como BCL-2. Los antiapoptóticos aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen venetoclax (Venclexta®, AbbVie/Genentech); y blinatumomab (Blinicyto®, Amgen). Otros agentes terapéuticos que se dirigen a proteína apoptóticas que han experimentado ensayo clínico y se pueden usar en la presente invención incluyen navitoclax (ABT-263, Abbott), un inhibidor de BCL-2 (NCT02079740).

60 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratar cáncer de próstata que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica del mismo en combinación con un agente terapéutico adicional que interfiere con la síntesis o actividad de andrógenos. Los inhibidores del receptor de andrógeno aprobados útiles en la presente invención

incluyen enzalutamida (Xtandi®, Astellas/Medivation); los inhibidores de la síntesis de andrógenos aprobados incluyen abiraterona (Zytiga®, Centocor/Ortho); antagonista aprobado del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (degaralix, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

5 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), que interfiere con la síntesis o actividad de estrógenos. Los SERM aprobados útiles en la presente invención incluyen raloxifeno (Evista®, Eli Lilly).

10 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de resorción de hueso. Un terapéutico aprobado que inhibe la resorción de hueso es Denosumab (Xgeva®, Amgen), un anticuerpo que se une a RANKL, previene la unión a su receptor RANK, encontrado en la superficie de osteoclastos, sus precursores, y células gigantes de tipo osteoclasto, que median la patología ósea en tumores sólidos con metástasis óseas. Otros terapéuticos aprobados que inhiben la resorción de hueso incluyen bisfosfonatos, tal como ácido zoledrónico (Zometa®, Novartis).

15 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la interacción entre las dos proteínas supresoras de p53 principales, MDMX y MDM2. Los inhibidores de proteínas de supresión de p53 que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen ALRN-6924 (Aileron), un péptido grapado que se une equipotentemente a y desorganiza la interacción de MDMX y MDM2 con p53. ALRN-6924 se está evaluando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de LMA, síndrome mielodisplásico avanzado (MDS) y linfoma de
20 células T periféricas (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta o TGFβ). Los inhibidores de proteínas TGF-beta que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen NIS793 (Novartis), un anticuerpo anti-TGF-beta que se está ensayando en
25 clínica para el tratamiento de varios cánceres, incluyendo cáncer de mama, pulmón, hepatocelular, colorrectal, pancreático, de próstata y renal (NCT 02947165). En algunas formas de realización, el inhibidor de proteínas TGF-beta es fresolimumab (GC1008; Sanofi-Genzyme), que se está estudiando para melanoma (NCT00923169); carcinoma de células renales (NCT00356460); y cáncer de pulmón no microcítico (NCT02581787). Además, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es una trampa de TGF-beta, tal como se describe en
30 Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Un compuesto terapéutico actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos es M7824 (Merck KgaA – anteriormente MSB0011459X), que es un compuesto biespecífico, anti-PD-L1/trampa de TGFβ (NCT02699515); y (NCT02517398). M7824 está compuesto de un anticuerpo IgG1 completamente humano contra PD-L1 fusionado al dominio extracelular del receptor II de TGF-beta humano, que funciona como una “trampa” de TGFβ.

35 *Agentes terapéuticos coadministrados – terapéuticos dirigidos y fármacos inmunomoduladores*

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un terapéutico dirigido o fármaco inmunomodulador. Las terapias adyuvantes con terapéuticos dirigidos o fármacos inmunomoduladores han mostrado
40 eficacia prometedora cuando se administran solos, pero están limitados por el desarrollo de inmunidad tumoral durante el tiempo o evasión de la respuesta inmunitaria.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratar cáncer, tal como un cáncer descrito en el presente documento, que comprende administrar a un
45 paciente en necesidad de ello un cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo en combinación con un agente terapéutico adicional tal como un terapéutico dirigido o un fármaco inmunomodulador. En algunas formas de realización, el terapéutico inmunomodulador específicamente induce apoptosis de células tumorales. Los terapéuticos inmunomoduladores aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®,
50 Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); ingenol mebutato (Picato®, LEO Pharma).

En algunas formas de realización, el terapéutico inmunomodulador es una vacuna contra el cáncer. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant
55 Pharmaceuticals), que se ha aprobado para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a castración (resistente a hormona) asintomático o mínimamente sintomático; y talimogeno laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, previamente conocido como T-VEC), una terapia viral oncolítica genéticamente modificada aprobada para el tratamiento de lesiones no extirpable cutáneas, subcutáneas y nodales en melanoma. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de terapia viral oncolítica tal como pexastimogeno devacirepvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en
60 timidina quinasa (TK-) manipulado para expresar GM-CSF, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus huérfano entérico respiratorio (reovirus) que no se replica en células que no tienen RAS activado, en numerosos cánceres, incluyendo cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma pancreático (NCT00998322); y cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus manipulado para expresar una CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína

del receptor de células T CD3, en cáncer ovárico (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados, tal como en cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de glándula salivar (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), un adenovirus manipulado para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer ovárico (NCT02963831);

5 GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia manipulados para expresar beta-galactosidasa (beta-gal)/beta-glucuronidasa o beta-gal/simpotador de yoduro de sodio humano (hNIS), respectivamente, se estudiaron en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de trompas de Falopio, cáncer ovárico (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus manipulado para expresar GM-CSF, en cáncer de vejiga (NCT02365818).

10 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en TK y factor de crecimiento de vaccinia manipulado para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina al fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/anteriormente Oncos), agentes de inmunoterapia basados en péptidos dirigidos

15 para mutaciones de RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus manipulado designado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics) un virus de estomatitis vesicular (VSV) manipulado para expresar la glucoproteína (GP) del virus de coriomeningitis linfocítica (LCMV), que se puede manipular adicionalmente para expresar antígenos diseñados para aumentar la respuesta de células T CD8⁺ específica de antígenos.

20 En algunas formas de realización, la presente invención comprende administrar a dicho paciente un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una célula T manipulada para expresar un receptor de antígeno quimérico, o CAR. Las células T manipuladas para expresar tal receptor de antígeno quimérico se denominan CAR-células T.

25 Se han construido CAR que consisten en dominios de unión, que se pueden derivar de ligandos naturales, fragmentos variables monocatenarios (scFv) derivados de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de superficie celular, fusionados a endodominios que son el extremo funcional del receptor de células T (TCR), tal como el dominio de señalización CD3-zeta del complejo del receptor del antígeno de células T (tal como CD3 zeta). Cuando se expresa en la célula T, el CAR es capaz de generar una señal de activación en linfocitos T. Tras la unión del

30 antígeno, tales CAR se unen a rutas de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales activadoras similares a las iniciadas por el complejo TCR.

35 Por ejemplo, en algunas formas de realización la CAR-célula T es una de las descritas en la patente en EE UU 8.906.682 (June), que divulga CAR-células T manipuladas para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión a antígeno (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo del receptor del antígeno de células T (tal como CD3 zeta). Cuando se expresa en la célula T, el CAR es capaz de redirigir el reconocimiento de antígeno basado en la especificidad de unión al antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa en células B malignas. Más de 200 ensayos clínicos están actualmente en marcha empleando CAR-T en una amplia gama de indicaciones.

40 [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

Agentes terapéuticos coadministrados adicionales –fármacos inmunoestimuladores

45 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un fármaco inmunoestimulador. Por ejemplo, anticuerpos que bloquen el eje inhibitor PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar células T reactivas con tumores activadas y se ha mostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales durables en números crecientes de histologías tumorales, incluyendo algunos tipos tumorales que convencionalmente no se han considerado sensibles a inmunoterapia. Véase, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Med.* 8. El anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (Opdivo[®], Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha mostrado potencial para mejorar la supervivencia global en pacientes con RCC que han experimentado evolución de la enfermedad durante o después de terapia anti-angiogénica anterior.

55 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratar un cáncer, tal como un cáncer descrito en el presente documento, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica del mismo en combinación con un agente terapéutico adicional tal como un fármaco inmunoestimulador, tal como un inhibidor del punto de regulación inmunitario. En algunas formas de realización, el compuesto y el inhibidor del punto de regulación se administran simultánea o secuencialmente. En algunas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento

60 se administra antes de la dosis inicial con el inhibidor del punto de regulación inmunitario. En ciertas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación inmunitario se administra antes de la dosificación inicial con el compuesto divulgado en el presente documento.

65 En ciertas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación inmunitario se selecciona de un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, o un antagonista de CTLA-4. En algunas formas de realización, un antagonista de CXCR4 tal como un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

se administra en combinación con nivolumab (anticuerpo anti-PD-1, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1, Keytruda®, Merck); ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1, Imfinzi®, AstraZeneca); o atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1, Tecentriq®, Genentech).

5 Otros inhibidores del punto de regulación inmunitario adecuados para uso en la presente invención incluyen REGN2810 (Regeneron), un anticuerpo anti-PD-1 ensayado en pacientes con carcinoma de células basales (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); carcinoma de células escamosas cutáneo (NCT02760498); linfoma (NCT02651662); y melanoma (NCT03002376); pidilizumab (CureTech), también conocido como CT-011, un anticuerpo que se une a PD-1, en ensayos clínicos para linfoma de células B grandes difuso y mieloma múltiple; avelumab (Bavencio®, Pfizer/Merck KgaA), también conocido como MSB0010718C), un anticuerpo anti-PD-L1 IgG1 completamente humano, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, tumores sólidos, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer gástrico; y PDR001 (Novartis), un anticuerpo inhibidor que se une a PD-1, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón no microcítico, melanoma, cáncer de mama triple negativo y tumores sólidos o metastásicos. Tremelimumab (CP-675,206; Astrazeneca) es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra CTLA-4 que se ha estudiado en ensayos clínicos para un número de indicaciones, incluyendo: mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer pancreático, cáncer de células germinales, cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer metastásico en el hígado, cáncer de hígado, linfoma de células B grandes, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer tiroideo anaplásico metastásico, cáncer urotelial, cáncer de las trompas de Falopio, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, sarcoma de tejido blandos, y melanoma. AGEN-1884 (Agenus) es un anticuerpo anti-CTLA4 que se está estudiando en ensayos clínicos en fase 1 para tumores sólidos avanzados (NCT02694822).

25 Otro paradigma para la inmunoestimulación es el uso de virus oncolíticos. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar un paciente administrando un antagonista de CXCR4 tal como un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo en combinación con una terapia inmunoestimuladora tal como virus oncolíticos. Los virus oncolíticos inmunoestimuladores que se pueden usar en la presente invención incluyen talimogene laheparepvec (virus del herpes simple vivo, atenuado, Imlygic®, Amgen).

35 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un activador del receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico γ (ROR γ t). ROR γ t es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y mantenimiento de subconjuntos efectores de tipo 17 de células T CD4+ (Th17) y CD8+ (Tc17), así como la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17 tal como células NK. Un activador de ROR γ t, que se está estudiando que se puede usar en la presente invención es LYC-55716 (Lycera), que se está evaluando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

40 En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un agonista o activador de un receptor de tipo Toll (TLR). Los activadores adecuados de los TLR incluyen un agonista o activador de TLR9 tal como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un CpG inmunoestimulador que se está estudiando para linfomas de células B, foliculares y otros (NCT02254772). Agonistas o activadores de TLR8 que se pueden usar en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que se está estudiando para cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello (NCT02124850) y cáncer ovárico (NCT02431559).

50 Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de la proteína-3 que contiene mucina inmunoglobulina de células T (TIM-3). Los inhibidores de TIM-3 que se pueden usar en la presente invención incluyen TSR-022, LY3321367 y MBG453. TSR-022 (Tesar) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT03099109). MBG453 (Novartis) es un anticuerpo anti-TIM-3 antibody que se está estudiando en neoplasias malignas (NCT02608268).

55 Otros inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores del inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM, o TIGIT, un receptor inmunitario en ciertas células T y células NK. Los inhibidores de TIGIT que se pueden usar en la presente invención incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); y anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT03119428).

60 Los inhibidores del punto de regulación que se pueden usar en la presente invención también incluyen inhibidores del gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3). Los inhibidores de LAG-3 que se pueden usar en la presente invención incluyen BMS-986016 y REGN3767 e IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), es un anticuerpo anti-LAG-3 antibody, que se estudia en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), también es un anticuerpo anti-LAG-3, y se estudia en neoplasias (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) es una proteína de fusión LAG-3-Ig, que se estudia en melanoma (NCT02676869); adenocarcinoma (NCT02614833); y cáncer de mama metastásico (NCT00349934).

Otros agentes de inmunooncología que se pueden usar en la presente invención en combinación con inhibidores de CXCR4 tal como un compuesto divulgado en el presente documento incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; variliumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

Otros agentes terapéuticos que se pueden usar en la presente invención incluyen glembatumumab vedotin-monometil auristatina E (MMAE) (Celldex), un anticuerpo anti-gluco proteína NMB (gpNMB) (CR011) unido al citotóxico MMAE. gpNMB es una proteína sobreexpresada por múltiples tipos tumorales asociada con la capacidad de las células cancerosas de metastatizar.

Un compuesto de la presente invención también se puede usar para ventaja en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de puntos de regulación; inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad proteínica o lípido quinasa y más compuestos antiangiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; bisfosfonatos; modificadores de respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasas; inhibidores del proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-ailaminogeldanamina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso quinesina, tal como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tal como ARRY142886 de Array BioPharma, Azd6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

El término “inhibidor del punto de regulación”, como se usa en el presente documento se refiere a agentes útiles en prevenir que células cancerosas eviten el sistema inmunitario del paciente. Uno de los mecanismos principales de la subversión de la inmunidad antitumoral se conoce como “agotamiento de células T”, que resulta de la exposición crónica a antígenos que ha llevado al aumento de receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven como puntos de regulación inmunitarios con el fin de prevenir reacciones inmunitarias descontroladas.

PD-1 y receptores coinhibidores tal como antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, atenuador de linfocitos B y T (BTLA; CD272), Inmunoglobulina de células T y dominio 3 de mucina (Tim-3), gen de activación de linfocitos 3 (Lag-3; CD223), y otros con frecuencia se denominan reguladores del punto de regulación. Actúan como “porteros” que permiten que la información extracelular dicte si la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular deben seguir.

En un aspecto, el inhibidor del punto de regulación es un terapéutico biológico o una molécula pequeña. En otro aspecto, el inhibidor del punto de regulación es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión o una combinación de los mismos. En un aspecto más, el inhibidor del punto de regulación inhibe una proteína de punto de regulación seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el inhibidor del punto de regulación interacciona con un ligando de una proteína del punto de regulación seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, familia de ligandos B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto, el inhibidor del punto de regulación es un agente inmunoestimulador, un factor de crecimiento de células T, una interleuquina, un anticuerpo, una vacuna o una combinación de los mismos. En un aspecto más, la interleuquina es IL-7 o IL-15. En un aspecto específico, la interleuquina es IL-7 glucosilada. En un aspecto adicional, la vacuna es una vacuna de células dendríticas (CD).

Los inhibidores del punto de regulación incluyen cualquier agente que bloquee o inhiba de una manera estadísticamente significativa, las rutas inhibitorias del sistema inmunitario. Tales inhibidores pueden incluir inhibidores de molécula pequeña o pueden incluir anticuerpos, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que se unen a y bloquean o inhiben los receptores del punto de regulación inmunitario o anticuerpos que se unen a y bloquean o inhiben ligandos de receptores del punto de regulación inmunitario. Las moléculas del punto de regulación ilustrativas que pueden ser diana para bloqueo o inhibición incluyen, pero no están limitadas a CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4 (pertenece a la familia CD2 de moléculas y se expresa en todas las células T NK, $\gamma\delta$ y CD8+ memoria ($\alpha\beta$)), CD160 (también denominado BY55), CGEN-15049, quinasas CHK 1 y CHK2, A2aR, varios ligandos de la familia B-7. Los ligandos de la familia B-7 incluyen, pero no están limitados

a, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7. Los inhibidores del punto de regulación incluyen anticuerpos, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, otras proteínas de unión, terapéuticos biológicos, o moléculas pequeñas que se unen a y bloquean o inhiben la actividad de uno o más de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, y CGEN-15049. Los inhibidores de punto de regulación inmunitario ilustrativos incluyen Tremelimumab (anticuerpo bloqueante de CTLA-4), anti-OX40, anticuerpo monoclonal PD-L1 (Anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (bloqueante de PD-1), Nivolumab (anticuerpo anti-PD1), CT-011 (anticuerpo anti-PD1), anticuerpo monoclonal BY55, AMP224 (anticuerpo anti-PDL1), BMS- 936559 (anticuerpo anti-PDL1), MPLDL3280A (anticuerpo anti-PDL1), MSB0010718C (anticuerpo anti-PDL1), e ipilimumab (inhibidor de punto de regulación anti-CTLA-4). Los ligandos de las proteínas del punto de regulación incluyen, pero no están limitados a, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 y TIM-3.

En ciertas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación inmunitario se selecciona de un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, y un antagonista de CTLA-4. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación se selecciona del grupo que consiste en nivolumab (Opdivo®), ipilimumab (Yervoy®), y pembrolizumab (Keytruda®).

En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de regulación se selecciona del grupo que consiste en lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ipilimumab, lirlumab, IPH2101, pembrolizumab (Keytruda®), y tremelimumab.

El término “inhibidor de aromatasa” como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no está limitado a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piroglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Exemestano se comercializa bajo el nombre comercial Aromasin™. Formestano se comercializa bajo el nombre comercial Lentaron™. Fadrozol se comercializa bajo el nombre comercial Afema™. Anastrozol se comercializa bajo el nombre comercial Arimidex™. Letrozol se comercializa bajo los nombres comerciales Femara™ o Femar™. Aminoglutetimida se comercializa bajo el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, tal como tumores de mama.

El término “antiestrógeno” como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no está limitado a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Tamoxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Novaldex™. Clorhidrato de raloxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Evista™. Fulvestrant se puede administrar bajo el nombre comercial Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de estrógeno, tal como tumores de mama.

El término “anti-andrógeno” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas andrógenas e incluyen, pero no está limitado a, bicalutamida (Casodex™). El término “agonista de gonadorelina” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. Se puede administrar goserelina bajo el nombre comercial Zoladex™.

El término “inhibidor de topoisomerasa I” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, topotecano, gimotecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos 9-nitrocaptopotecina y el conjugado de camptotecina macromoleculas PNU-166148. Se puede administrar irinotecano, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo el nombre comercial Camptosar™. Topotecano se comercializa bajo el nombre comercial Hycamptin™.

El término “inhibidor de topoisomerasa II” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, las antraciclina tal como doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, tal como Caelyx™), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofiltoxinas etopósido y tenipósido. Etopósido se comercializa bajo el nombre comercial Etopophos™. Tenipósido se comercializa bajo el nombre comercial VM 26-Bristol. Doxorubicina se comercializa bajo el nombre comercial Acridablastin™ o Adriamycin™. Epirubicina se comercializa bajo el nombre comercial Farmorubicin™. Idarrubicina se comercializa bajo el nombre comercial Zavedos™. Mitoxantrona se comercializa bajo el nombre comercial Novantron.

El término “agente activo de microtúbulos” se refiere a compuestos que estabilizan microtúbulos, que desestabilizan microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtúbulos incluyendo, pero no limitados a, taxanos, tal como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tal como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermólidos; colchicina y epitolonas y derivados de los mismos. Paclitaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxol™. Docetaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxotere™. Sulfato de vinblastina se comercializa bajo el nombre comercial Vinblastin R.P™. Sulfato de vincristina se comercializa bajo el nombre comercial Farmistin™.

El término “agente alquilante” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Ciclofosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Cyclostin™. Ifosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Holoxan™.

5 El término “inhibidores de histona desacetilasa” o “inhibidores de HDAC” se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, pero no está limitado a, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA).

10 El término “antimetabolito antineoplásico” incluye, pero no está limitado a, 5-fluorouracilo, o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos que desmetilan ADN, tal como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato, y edatrexato y antagonistas de ácido fólico tal como pemetrexed. Capecitabina se comercializa bajo el nombre comercial Xeloda™. Gemcitabina se comercializa bajo el nombre comercial Gemzar™.

15 El término “compuesto de platino” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, carboplatino, cisplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. Carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo el nombre comercial Carboplat™. Oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo el nombre comercial Eloxatin™.

20 El término “compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad proteínica o lípido quinasa; o una actividad proteínica o lípido fosfatasa; o compuestos anti-angiogénicos adicionales” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, tal como a) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tal como un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento de tipo insulínico I (IGF-IR), tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad del receptor de IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Axl; f) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Ret; g) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Kit/SCFR, tal como imatinib; h) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores tirosina quinasa C-kit, que son parte de la familia de PDGFR, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor de c-Kit, tal como imatinib; i) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, quinasa BCR-Abl) y mutantes, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina quinasa, miembros de la familia MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y TEC, y/o miembros de familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK) incluyendo derivados de estaurosporina, tal como midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina, Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de PI3K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína tirosina quinasa, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (Gleevec™) o tirphostina tal como Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 enantiómero (+); Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 y adafostina éster adamantilo del ácido (4-[[[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino]-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR₁, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores tirosina quinasa de EGF, tal como receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrol-2,3-dipirimidina; m) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad quinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), incluyendo, pero no limitado a PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib, y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad quinasa de PI3 quinasa (PI3K) incluyendo, pero no

limitado a ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, e idelalisib; y; y q) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de las rutas de la proteína hedgehog (Hh) o el receptor smoothened (SMO), incluyendo, pero no limitado a ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib, e IPI-926 (saridegib).

El término "inhibidor de PI3K" como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas en la familia de fosfatidilinositol-3-quinasa, incluyendo, pero no limitado a PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101, y p87. Los ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en esta invención incluyen, pero no están limitados a ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, e idelalisib.

El término "inhibidor de Bcl-2" como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra proteína de linfoma de células B 2 (Bcl-2) incluyendo, pero no limitado a, ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogospol, inhibidores pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de la misma), inhibidores duales Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos del mismo; véase el documento WO2008118802), navitoclax (y análogos del mismo, véase el documento US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos del mismo, véase el documento WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan), y venetoclax. En algunas formas de realización el inhibidor de Bcl-2 es un terapéutico de molécula pequeña. En algunas formas de realización el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

El término "inhibidor de BTK" como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de Bruton (BTK) incluyendo, pero no limitados a AVL-292 e ibrutinib.

El término "inhibidor de SYK" como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de bazo (SYK) incluyendo, pero no limitados a, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607, y fostamatinib.

Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de BTK, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2008039218 y WO2011090760.

Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de SYK, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2003063794, WO2005007623, y WO2006078846.

Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de PI3K, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554, y WO2007044729.

Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de JAK, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246, y WO2007070514.

Compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa, por ejemplo, talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

Los ejemplos de inhibidores del proteasoma útiles para uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a bortezomib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770, y MLN9708.

Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, tal como ácido ocaidaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, pero no están limitados a, ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol, o α -, γ - o δ -tocotrienol.

El término inhibidor de ciclooxigenasa como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético 5-alquil sustituido y derivados, tal como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

El término “bisfosfonatos” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridónico está comercializado bajo el nombre comercial Didronel™. El ácido clodrónico está comercializado bajo el nombre comercial Bonefos™. El ácido tiludrónico está comercializado bajo el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico está comercializado bajo el nombre comercial Aredia™. El ácido alendrónico está comercializado bajo el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandrónico está comercializado bajo el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedrónico está comercializado bajo el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledrónico está comercializado bajo el nombre comercial Zometa™. El término “inhibidores de mTOR” se refiere a compuestos que inhiben la diana de mamífero de rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

El término “inhibidor de heparanasa” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no está limitado a, PI-88. El término “modificador de respuesta biológica” como se usa en el presente documento se refiere a una linfoquina o interferones.

El término “inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras”, tal como H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un “inhibidor de farnesil transferasa” tal como L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra™). El término “inhibidor de telomerasa” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, tal como telomestatina.

El término “inhibidor de metionina aminopeptidasa” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa incluyen, pero no están limitados a, bengamida o un derivado de la misma.

El término “inhibidor del proteasoma” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, pero no están limitados a, Bortezomib (Velcade™) y MLN 341.

El término “inhibidor de metaloproteínasa de matriz” o (“inhibidor de MMP”) como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético hidroxamato batimastat y su análogo oralmente disponible marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

El término “compuesto usado en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores de tirosinas quinasas de tipo FMS, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores tirosinas quinasas de tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores tirosinas quinasas de tipo FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia del receptor quinasa Flt-3, tal como PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

El término “inhibidores de HSP90” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradando, dirigiéndose, disminuyendo o inhibiendo las proteínas clientes de HSP90 a través de la ruta de ubiquitina del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 tal como, 17-alilamino,17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.

El término “anticuerpos antiproliferativos” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Mediante anticuerpos se quiere decir anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que muestren la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA), se pueden usar compuestos de la presente invención en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de LMA. En particular, se pueden administrar compuestos de la presente invención en combinación con,

por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles en el tratamiento de LMA, tal como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino y PKC412.

Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina que es el derivado 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fludabarina fosfato. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) tal como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos divulgados en el documento US 6.552.065 incluyendo, pero no limitado a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal lactato. Antagonistas del receptor de somatostatina como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, tal como ocreótido, y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" al que se hace referencia anteriormente y después en el presente documento significa radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (tal como rayos X y rayos gamma) o partículas (tal como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no está limitada a, terapia de radiación y se conoce en la técnica. Véase, Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ª Edición, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

También se incluyen aglutinantes de EDG e inhibidores de ribonucleótido reductasa. El término "aglutinantes de EDG" como se usa en el presente documento se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tal como FTY720. El término "inhibidores de ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitados a, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra LLA), y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxurea o derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

También se incluyen en particular esos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF tal como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, tal como rhuMAb y RHUFAb, aptámero de VEGF tal como Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

Terapia fotodinámica como se usa en el presente documento se refiere a terapia que usa ciertas sustancias químicas conocidas como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluye el tratamiento con compuestos tal como Visudyne™ y porfímero sódico.

Esteroides angiostáticos como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tal como, por ejemplo, anecortavo, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Implantes que contienen corticosteroides se refiere a compuestos, tal como fluocinolona y dexametasona.

Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no están limitados a, alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNip; o compuestos miscelánea o compuestos con otros mecanismos de acción desconocidos.

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo, IMS World Publications).

Un compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado se usa como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que muestran mala sensibilidad a radioterapia.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más otros compuestos terapéuticos que se dan gradualmente o se dan independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas de uno o más otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención se puede administrar además de o adicionalmente especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia,

intervención quirúrgica, o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión tumoral, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene un compuesto inventivo, como parte de una pauta de dosis múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma farmacéutica, mezclados con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como parte de una pauta de dosis múltiple, los dos agentes activos se pueden suministrar simultáneamente, secuencialmente o en un periodo de tiempo uno del otro normalmente a las cinco horas uno del otro.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos según esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en forma farmacéuticas unitarias separadas o juntos en una única forma farmacéutica. Según esto, la presente invención, proporciona una única forma farmacéutica unitaria que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional, y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de tanto un compuesto inventivo como un agente terapéutico adicional (en esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que se puede combinar con los materiales soporte para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención se deben formular de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto inventivo.

En esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención puede actuar sinérgicamente. Por tanto, la cantidad del agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que solo utiliza ese agente terapéutico. En tales composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

La cantidad del agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad del agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente divulgadas variará desde aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también se pueden incorporar a composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la restenosis (re-estrechamiento de la pared del vaso tras una lesión). Sin embargo, pacientes que usan endoprótesis vasculares u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos indeseados se pueden prevenir o mitigar por pre-recubrimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasas. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra forma de realización de la presente invención.

Ejemplificación

Métodos sintéticos generales

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no deben interpretarse como que son limitaciones de la misma. A menos que se indique de otra manera, una o más formas tautoméricas de los compuestos de los ejemplos descritos posteriormente en el presente documento se pueden preparar in situ y/o aislar. Se debe considerar que se divulgan todas las formas tautoméricas de los compuestos de los ejemplos descritos posteriormente. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, elementos básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están comercialmente disponibles o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica que conoce el experto en la materia (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir por métodos de síntesis orgánica que conoce el experto en la materia como se muestra en los siguientes ejemplos.

Como se representa en los ejemplos siguientes, en ciertas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos que conoce el experto en la materia, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Abreviaturas

- equiv o eq: equivalentes molares
 o/n: durante la noche
 t^a. amb: temperatura ambiente
 UV: ultravioleta
 HPLC: cromatografía líquida de alta presión
 Rt: tiempo de retención
 LCMS o LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas
 RMN: resonancia magnética nuclear
 CC: cromatografía en columna
 TLC: cromatografía de capa fina
 sat: saturado
 ac: acuoso
 Ac: acetilo
 DCM: diclorometano
 DCE: dicloroetano
 DEA: dietilamina
 DMF: dimetilformamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 ACN o MeCN: acetonitrilo
 DIPEA: diisopropilietilamina
 EA o EtOAc: acetato de etilo
 BINAP: (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
 TEA: trietilamina
 THF: tetrahidrofurano
 TBS: *tert*-butildimetilsililo
 KHMDs: hexametil disililazida de potasio
 Tf: trifluorometanosulfonato
 Ms: metanesulfonilo
 NBS: N-bromosuccinimida
 PE: éter de petróleo
 TFA: ácido trifluoroacético
 MMPP: monoperoxifalato de magnesio
 HATU: hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido
 NCS: N-clorosuccinimida
 Cy: ciclohexilo
 Tol: tolueno
 DMP: peryodinano de Dess-Martin
 IBX: ácido 2-yodoxibenzoico
 PMB: *p*-metoxibencilo
 SEM: [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
 Xphos o X-Phos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Información general: Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un evaporador giratorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1-5 mmHg) a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice, las manchas se visualizaron por luz UV (214 y 254 nm). La purificación por cromatografía en columna y rápida se llevó a cabo usando gel de sílice (malla 200-300). Los sistemas de solventes se describen como mezclas en volumen. Todos los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Los desplazamientos químicos de ¹H se describen en valores δ en partes por millón (ppm) con el solvente deuterado como el estándar interno. Los datos se describen como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = amplio, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración (es decir, número de protones). Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 series 6110 o 6120 con ionización de electrospray y excepto que se indique de otra manera, las condiciones de LCMS generales fueron como sigue: columna Waters X Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), velocidad de flujo: 2,0 ml/min, la temperatura de la columna: 40°C.

Procedimiento general A (Reducción de Wolff-Kishner): una mezcla de **2,6-diaril piperidin-4-ona** (concentración 0,1-1 M), KOH (20 eq.), y N₂H₄·H₂O (40 eq.) en dietilenglicol se agitó durante aproximadamente 2 horas a 80°C y después a aprox. 150-200°C hasta que la reacción se completó. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla

de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar **2,6-diaril piperidina**.

5 **Procedimiento general B** (N-alkilación de **2,6-diaril piperidina**): A una solución de **2,6-diaril piperidina** (concentración 0,1-1 M) en DMF o ACN se añadió el correspondiente haluro o mesilato (2 eq.) y K_2CO_3 (2 eq.) en una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a 80°C durante la noche, después se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para dar la diana N-alkilada deseada.

10 **Procedimiento general C** (Reducción de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo): A una solución de alcohol (concentración 0,1-1 M) y Et_3N (aprox. 2,5 eq.) en DCM se añadió MsCl (1,2-1,4 eq.) gota a gota a -70°C , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después la mezcla resultante se extinguió con NaHCO_3 ac. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el mesilato correspondiente.

15 **Procedimiento general D** (Reacción de mesilatos o haluros con 2,6-diaril piperidina): Una mezcla de 2,6-diaril piperidina (concentración 0,1-1 M), el correspondiente mesilato o haluro (aprox. 2-3 eq.), KI (0,2-0,3 eq.), DIPEA (2-3 eq.) en DMF o ACN se agitó durante la noche a $60-80^\circ\text{C}$ y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep para dar la 2,6-diaril piperidina alkilada.

20 **Procedimiento general E** (Reacción de aril aldehído con acetona para dar 4-(heteroaril o aril)but-3-en-2-ona): Una mezcla del correspondiente aril aldehído (concentración 0,1-1 M) y K_2CO_3 (1,5-2 eq.) en tolueno/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5:2:1) se agitó a 80°C durante aprox. 13 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de diluir con EA, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice básica y se lavó con DCM/MeOH (100/1). El filtrado se concentró al vacío para dar 4-(heteroaril o aril)but-3-en-2-ona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 **Procedimiento general F** (Reacción de aril aldehído con acetona para dar 4-(heteroaril o aril)but-3-en-2-ona): A una mezcla del aril aldehído (concentración 0,1-1 M) en acetona se añadieron una solución de NaOH (aprox. 8 M, 1,5 eq.) en H_2O a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Después se calentó a temperatura ambiente y se agitó otras 2 horas. La solución se ajustó a pH 8 con HCl ac. al 35%, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-(heteroaril o aril)but-3-en-2-ona.

30 **Procedimiento general G** (acoplamiento de Buchwald de bromuro de arilo con alquilamina): Una mezcla de bromuro de arilo (concentración 0,1-1 M), alquilamina (2 eq, 0,2-2 M), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1-0,15 eq), BINAP (0,2-0,3 eq) y Cs_2CO_3 (2-4 eq) en tolueno se agitó a $75-120^\circ\text{C}$ durante la noche. Después de completada, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

35 **Procedimiento general H** (acoplamiento de Suzuki de bromuro de arilo con ácido arilborónico): bromuro de arilo (concentración 0,1-1 M), ácido arilborónico (1,1-1,5 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05-0,08 eq), y Na_2CO_3 (1 M, 2,5 eq) en 1,4-dioxano se agitó a $80-100^\circ\text{C}$ durante 10 min con irradiación de microondas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con DCM 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice.

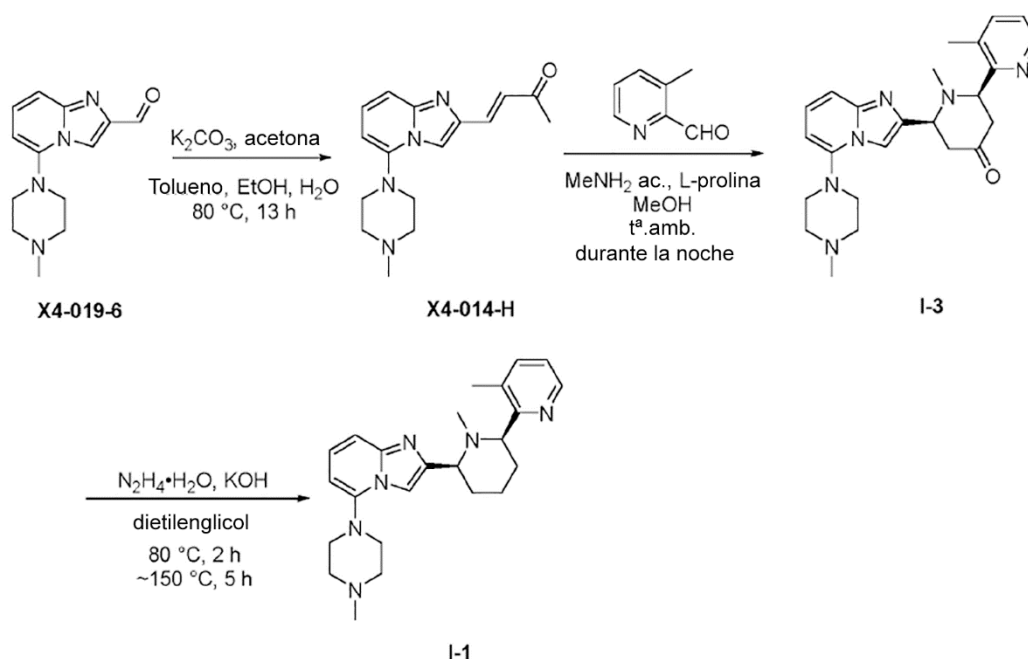
40 **Procedimiento general I** (aminación reductora de amina secundaria a amina terciaria): A una mezcla de amina secundaria (concentración 0,1-1 M), el correspondiente aldehído o cetona (1-2 eq) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3-6 eq) en DCM se añadieron varias gotas de ácido acético, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-18 h. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 a pH = 8-9 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para dar la amina terciaria deseada.

45 **Procedimiento general J** (corte de Boc de aminas protegidas con N-Boc): A una solución de amina protegida con N-Boc (concentración 0,1-1 M) en DCM se añadió TFA (1/15 volumen de DCM) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se concentró y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para dar la amina libre como el producto deseado.

50 **Procedimiento general K** (halogenación de imidazo[1,2-a]piridina para dar imidazo[1,2-a]piridina 3-halogenado): Una mezcla de derivados de imidazo[1,2-a]piridina (concentración 0,1-1 M) y NBS o NCS (0,8-0,9 eq) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la suspensión se diluyó con agua y DCM, la fase orgánica separada se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el producto deseado.

55

60

Ejemplo 1: Síntesis de I-1 y I-3**Esquema sintético para I-1 y I-3**

5

La síntesis de X4-014-H: Siguiendo el procedimiento general E, se obtuvo X4-014-H (1,9 g, 41%) como una espuma amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 69,13%; Rt = 1,38 min; MS Calculada: 284,4; MS determinada: 285,4 [M+H]⁺.

10

La síntesis de I-3: A una solución de X4-014-H (1,4 g, 4,9 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió L-prolina (227 mg, 1,97 mmol), 3-metilpicolininaldehído (656 mg, 5,4 mmol) y MeNH₂ ac. (1,5 g, 40% en peso, 19,72 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar una mezcla cis/trans de I-3 (mg, 50%) como una espuma amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La mezcla cis/trans de I-3: (270 mg, 0,65 mmol) se purificó por TLC prep para dar I-3 (30 mg, 11%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); I-3: Pureza: 92,86%. Rt = 1,49 (trans), 1,52 min (cis); MS Calculada: 413,4; MS determinada: 419,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 97,88%. Rt = 4,90 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.58-8.56 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 4.8 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 3.2 Hz, J = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 7.2 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.33-3.18 (m, 6H), 2.78-2.68 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

30

Síntesis de I-1: Siguiendo el procedimiento general A, una mezcla de la mezcla cis/trans de I-3 (770 mg, 1,84 mmol), KOH (2,1 g, 36,8 mmol) y N₂H₄·H₂O (4,6 g, 80% en peso, 73,6 mmol) en dietilenglicol se agitó durante 2 horas a 80°C y después 5 horas a 150°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 276 mg de I-1 crudo, que se purificó por HPLC prep para dar 80 mg de I-1 como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,44%. Rt = 1,66 min; MS Calculada: 404,4; MS determinada: 405,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna:

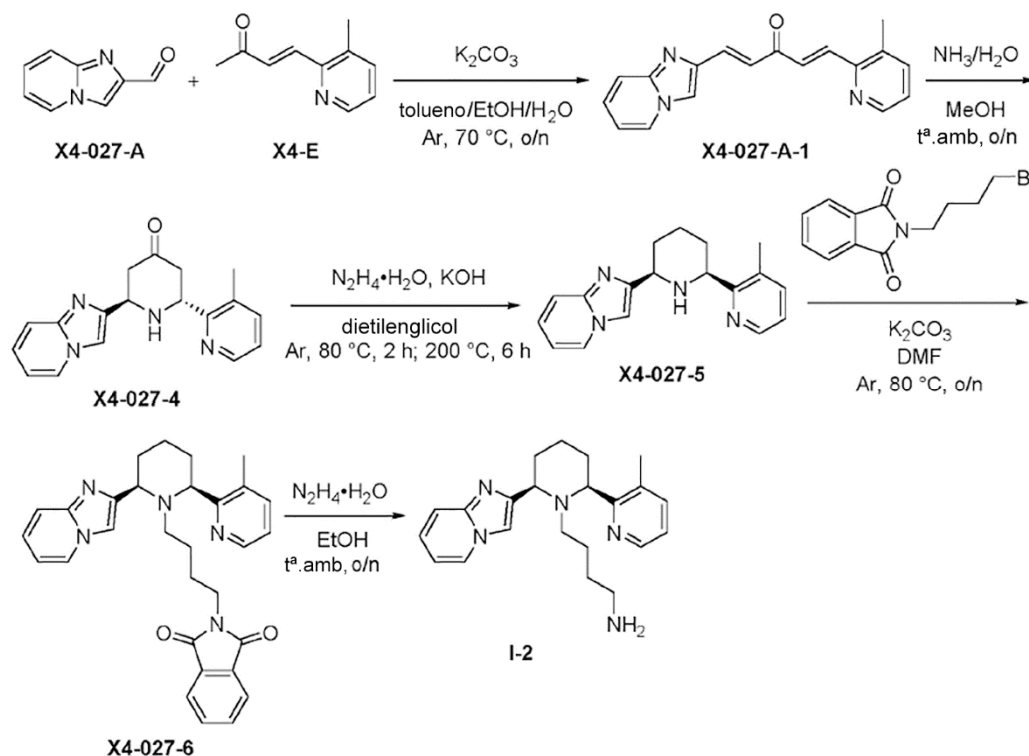
40

40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 94,20%. Rt = 4,44 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.81 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 2H).

Ejemplo 2: Síntesis de I-2

10

Esquema sintético para I-2



15

La síntesis de X4-027-A-1: A una solución de X4-027-A (731 mg, 5,0 mmol) y X4-E (806 mg, 5,0 mmol) en tolueno (25 ml), EtOH (10 ml) y H₂O (5 ml) se añadió K₂CO₃ (1,037 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 70°C en una atmósfera de Ar. Después se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH/NH₃-H₂O (40/1/0,68) como eluyente para proporcionar el producto X4-027A-1 (952 mg, rendimiento del 66%) como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 68,23%. Rt = 1,55 min; MS Calculada: 298,1; MS determinada: 209,1 [M+H]⁺.

25

La síntesis de X4-027-4: A una solución de X4-027-A-1 (676 mg, 2,34 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NH₃/H₂O (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por TLC prep para dar X4-027-4 (170 mg, rendimiento del 23%) como un sólido marrón-rojo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,20%. Rt = 1,41 min; MS Calculada: 306,1; MS determinada: 307,4 [M+H]⁺.

30

35

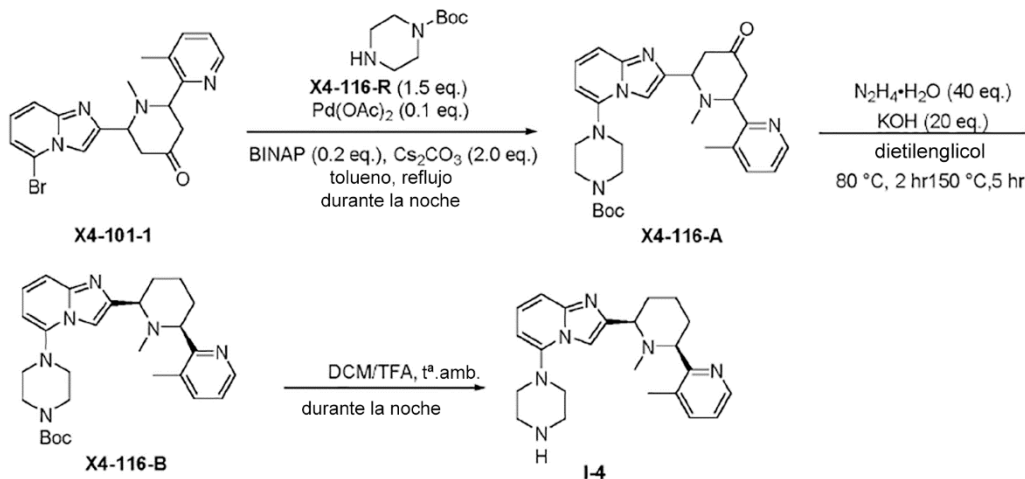
La síntesis de X4-027-5: Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo X4-027-5 (77 mg, rendimiento del 47%) como un sólido marrón-rojo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 88,42%. Rt = 1,47 min; MS Calculada: 292,2; MS determinada: 293,1 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-027-6: Siguiendo el procedimiento general B, se obtuvo X4-027-6 (180 mg, rendimiento > 100%) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 48,71%. Rt = 1,79 min; MS Calculada: 493,6; MS determinada: 494,4 [M+H]⁺.

La síntesis de I-2: A una solución de X4-027-5 crudo (170 mg, 0,25 mmol) en EtOH (3 ml) se N₂H₄•H₂O (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep para dar I-2 (12 mg, rendimiento del 13%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 98,47%. Rt = 1,26 min; MS Calculada: 363,5; MS determinada: 364,3 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,5 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 15% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 85% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 5 min, después en esta condición durante 10 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 98,11%. Rt = 4,22 min. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 4H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 1H), 0.87-0.79 (m, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis de I-4

Esquema sintético para I-4



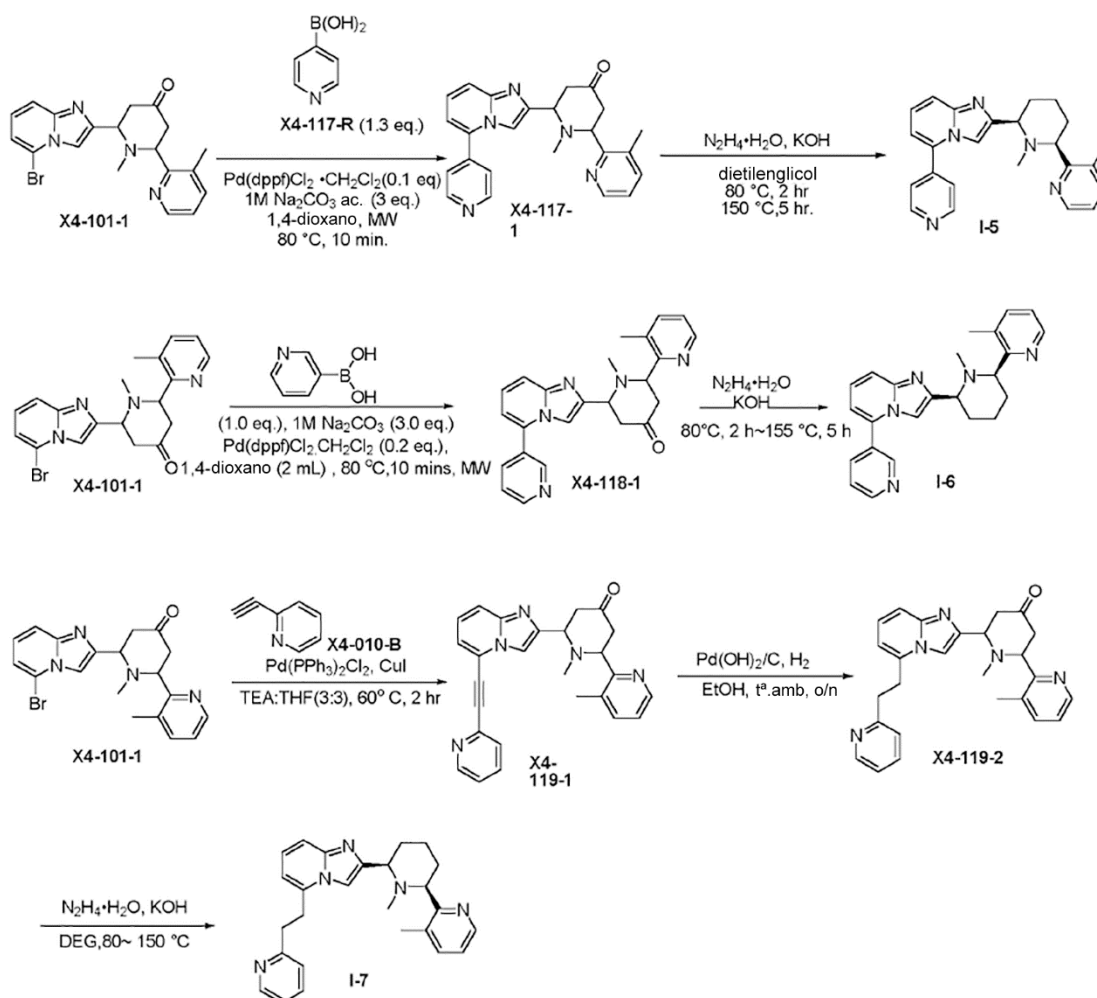
La síntesis de X4-116-A: Siguiendo el procedimiento general G, se obtuvo X4-116-A (0,92 g, rendimiento del 24%) como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 92,35%. Rt = 1,81 min; MS Calculada: 504,7; MS determinada: 505,7 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-116-B: Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo X4-116-B (140 mg, rendimiento del 16%) como un sólido amarillo claro. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 93,71%. Rt = 1,99 min; MS Calculada: 490,7; MS determinada: 491,7 [M+H]⁺.

La síntesis de I-4: Siguiendo el procedimiento general J, se obtuvo I-4 (110 mg, rendimiento del 99%) como un sólido amarillo claro. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 99,8%. Rt = 1,48 min; MS Calculada: 390,7; MS determinada: 391,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 98,8%. Rt = 4,362 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.0 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 3.11-3.15 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97-2.06 (m, 4H), 1.61-1.75 (m, 2H).

15 **Ejemplo 4: Síntesis de I-5, I-6 y I-7**

Esquema sintético para I-5, I-6 y I-7



20 **La síntesis de X4-117-1**

Siguiendo el procedimiento general H, se obtuvo X4-117-1 (63 mg, rendimiento del 32%) como un aceite amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 54,67%. Rt = 1,49 min (trans) & 1,53 min (cis); MS Calculada: 397,2; MS determinada: 398,7 [M+H]⁺.

La preparación de I-5

5 Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo I-5 (13 mg, rendimiento del 21%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 100,0%. Rt = 1,62 min; MS Calculada: 383,2; MS determinada: 384,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 100,00%. Rt = 4,70 min. MS Calculada: 383,2; MS determinada: 384,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53-1.65 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 1H), 6.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

La preparación de X4-118-1

20 Siguiendo el procedimiento general H, se obtuvo X4-118-1 (116 mg, rendimiento del 80%) como un sólido amarillo a partir de X4-101-1 (150 mg, 0,38 mmol). LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/91 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 82,37%. Rt = 1,63 min (trans) & 1,67 min (cis); MS Calculada: 397,7; MS determinada: 398,7 [M+H]⁺.

La síntesis de I-6

30 Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo I-6 (50 mg, rendimiento del 52%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 95,04%. Rt = 1,64 min; MS Calculada: 383,7; MS determinada: 384,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 100 %. Rt = 4,79 min. MS Calculada: 383,7; MS determinada: 384,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53-1.81 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.89-2.01 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 6.76 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.04 (dd, J₁ = 4.4Hz, J₂ = 7.2Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.53 (dd, J₁ = 4.8Hz, J₂ = 7.6Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.48 (d, J = 3.2Hz, 1H), 8.79 (dd, J₁ = 1.2Hz, J₂ = 5.2Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.6Hz, 1H).

La síntesis de X4-119-1

45 A una solución de X4-101-1 (500 mg, 1,3 mmol) en TEA y THF (20 ml, 1:1) se añadieron CuI (12 mg, 0,07 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (92 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión de sólido se filtró a través de Celite; el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía rápida para dar X4-119-1 (350 mg, rendimiento del 66%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 90,26%. Rt = 0,98 min; MS Calculada: 421,2; MS determinada: 422,2 [M+H]⁺.

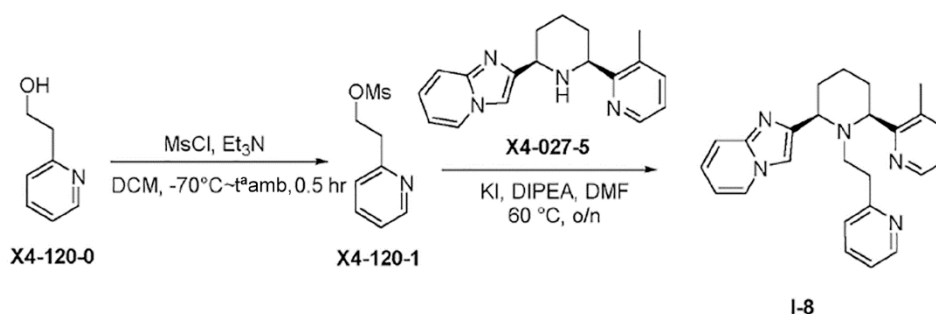
La síntesis de X4-119-2

55 A una solución de X4-119-1 (350 mg, 0,83 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Pd(OH)₂ (20% sobre carbono) (84 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío que se purificó por cromatografía en columna para dar X4-119-2 (130 mg, rendimiento del 37%) como un jarabe blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,78%. Rt = 1,60 min; MS Calculada: 425,2; MS determinada: 426,2 [M+H]⁺.

65

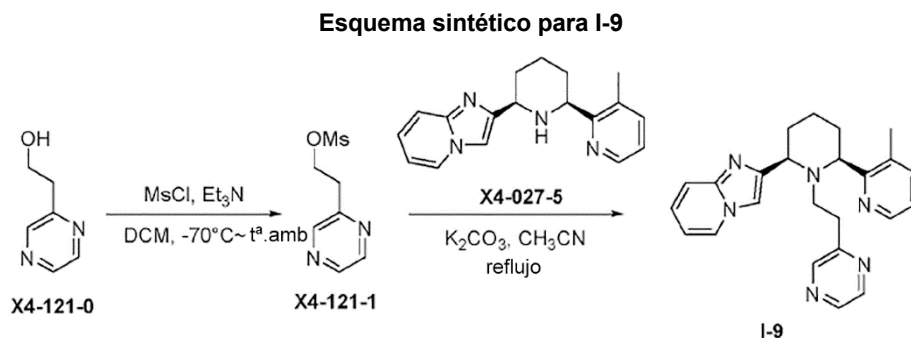
La síntesis de I-7

Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo I-7 (20 mg, rendimiento del 16%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 100,00%. Rt = 1,73 min; MS Calculada: 411,2; MS determinada: 412,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 5%] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + TFA al 5%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 5%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 5%] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 90,39%. Rt = 4,54 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.60 (1H, dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 0.8 Hz), 8.50 (1H, br s), 7.74(1H, s), 7.61 (1H, tt, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.19-7.04 (4H, m), 6.58 (1H, d, J = 6.8Hz), 3.57 (1H, dd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 3.50-3.45 (1H, m), 3.38-3.27 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.07-1.94 (4H, m), 1.90 (3H, s), 1.74-1.61 (2H, m).

15 Ejemplo 5: Síntesis de I-8**Esquema sintético para I-8**

20 La síntesis de X4-120-1
Siguiendo el procedimiento general C, se obtuvo X4-120-1 (351 mg, rendimiento del 43%) como un sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 88,46%. Rt = 1,30 min; MS Calculada: 201,0; MS determinada: 202,7 [M+H]⁺.

30 La síntesis de I-8
Siguiendo el procedimiento general D, se obtuvo I-8 (18 mg, rendimiento del 22%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 99,17%. Rt = 1,65 min; MS Calculada: 397,2; MS determinada: 398,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 93,21%. Rt = 4,19 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.71 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.68-2.81 (m, 4H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

Ejemplo 6: Síntesis de I-9**La síntesis de X4-121-1**

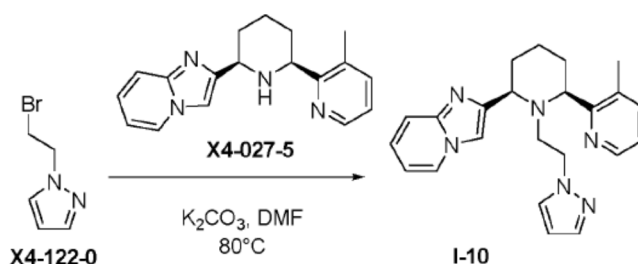
5 Siguiendo el procedimiento general C, se obtuvo X4-121-1 (115 mg, rendimiento del 71%) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] al 0% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 100% [CH_3CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 44,91%. Rt = 1,11 min; MS Calculada: 202,0; MS determinada: 202,7 [M+H]⁺.

La preparación de I-9

15 Siguiendo el procedimiento general B, se obtuvo I-9 (12 mg, rendimiento del 15%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] al 0% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 100% [CH_3CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 98,46%. Rt = 1,57 min; MS Calculada: 398,2; MS determinada: 399,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 96,51%. Rt = 4,50 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.70 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 4H), 2.51 (br, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.12 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.12-8.14 (m, 2H), 8.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H).

Ejemplo 7: Síntesis de I-10

30

Esquema sintético para I-10**La síntesis de I-10**

35 Siguiendo el procedimiento general B, se obtuvo I-10 (18 mg, rendimiento del 22%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] al 0% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 100% [CH_3CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 93,04%. Rt = 1,63 min; MS Calculada: 386,2; MS determinada: 387,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 95,05%. Rt = 4,95 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59-1.66 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.87-2.94 (m, 1H), 3.40 (br, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.88 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 5.96 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H),

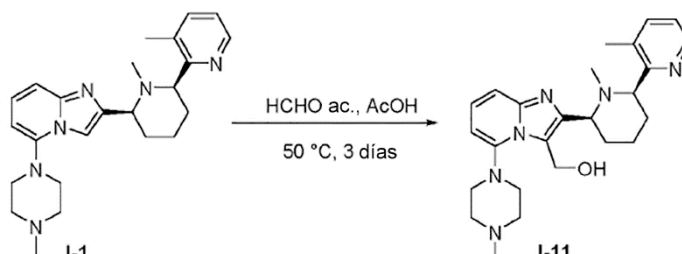
45

6.73-6.78 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 8: Síntesis de I-11

5

Esquema sintético para I-11



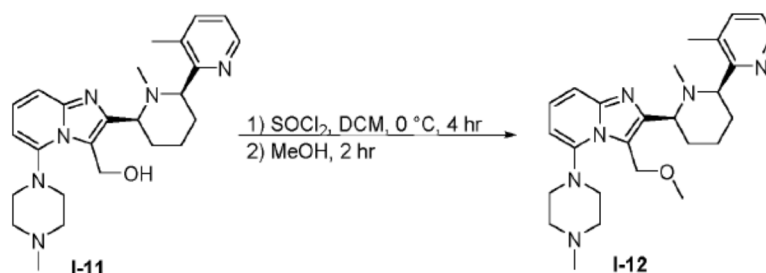
La síntesis de I-11

Una mezcla de I-1 (120 mg, 0,3 mmol) y ácido acético (0,5 ml) en formaldehído ac. al 37% (10 ml) se agitó a 50°C durante 24 horas, después se añadió formaldehído ac. al 37% (5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante otras 48 horas. Después de que se completara la reacción, la suspensión se ajustó a pH 8 con carbonato de sodio ac. sat. y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep para dar I-11 (90 mg, rendimiento del 70%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μ m), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] al 0% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 100% [CH_3CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 99,25%. $R_t = 1,54$ min; MS Calculada: 434,3; MS determinada: 435,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μ m), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 95,82%. $R_t = 4,28$ min. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 1.81-1.60 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.97-2.01 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.48-2.62 (m, 4H), 2.95-3.11 (m, 4H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.71 (br, 1H), 6.70-6.72 (m, 1H), 7.19 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.39-8.46 (m, 1H).

Ejemplo 9: Síntesis de I-12

30

Esquema sintético para I-12



La síntesis de I-12

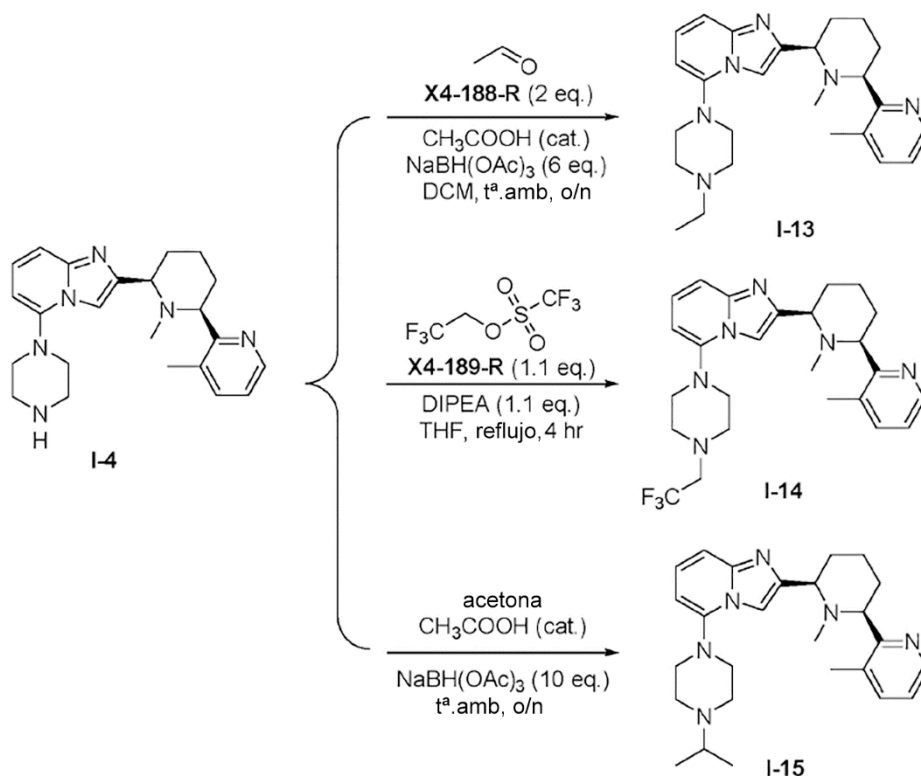
A la solución de I-11 (50 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (20 mg, 0,17 mmol) a 0°C en una atmósfera de argón, después la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Después de que I-11 se convirtiera por completo, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó al vacío; el residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se agitó a 0°C durante otras 2 horas. La mezcla se neutralizó con NH_3/MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar I-12 (10 mg, rendimiento del 20%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μ m), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [$\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH_4 total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [$\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH_4 total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 10% [$\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH_4 total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 90% [$\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH_4 total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [$\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH_4 total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [$\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH_4 total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,30%. $R_t = 2,00$ min; MS Calculada: 448,3; MS determinada: 449,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μ m), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0

ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 89,34%. Rt = 4,56 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 1.20 (s, 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.38-2.57 (m, 4H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 5.13 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 61.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

Ejemplo 10: Síntesis de I-13, I-14 y I-15

10

Esquema sintético para I-13, I-14 y I-15



15 La síntesis de I-13

15 Siguiendo el procedimiento general I, se obtuvo I-13 (9 mg, rendimiento del 26%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 98,70%. Rt = 1,77 min; MS Calculada: 418,3; MS determinada: 419,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 90,08%. Rt = 4,50 min. MS Calculada: 418,3; MS determinada: 419,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.18 (s, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.92-2.05 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.78 (t, 3H).

30

La síntesis de I-14

35 Una mezcla de I-4 (33,0 mg, 0,085 mmol), X4-189-R (21,7 mg, 0,093 mmol) y DIPEA (12,1 mg, 0,094 mmol) en THF (4 ml) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y diluyó como NaHCO₃ ac. sat. (4 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep para dar I-14 (8 mg, rendimiento del 20%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100%

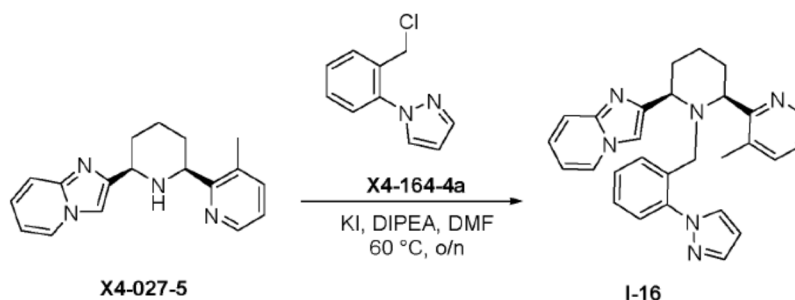
[CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 91,57%. Rt = 1,96 min; MS Calculada: 472,3; MS determinada: 473,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 89,82%. Rt = 6,11 min. MS Calculada: 472,7; MS determinada: 473,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.52 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 6H), 2.96-2.98 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.92-2.05 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.69-1.75 (m, 2H).

La síntesis de I-15

Siguiendo el procedimiento general I, se obtuvo I-15 (9 mg, rendimiento del 25%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 100,00%. Rt = 1,88 min; MS Calculada: 432,3; MS determinada: 433,3 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 90,73%. Rt = 4,52 min. MS Calculada: 432,7; MS determinada: 433,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.80-2.84 (s, 5H), 2.48 (s, 3H), 1.92-2.09 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

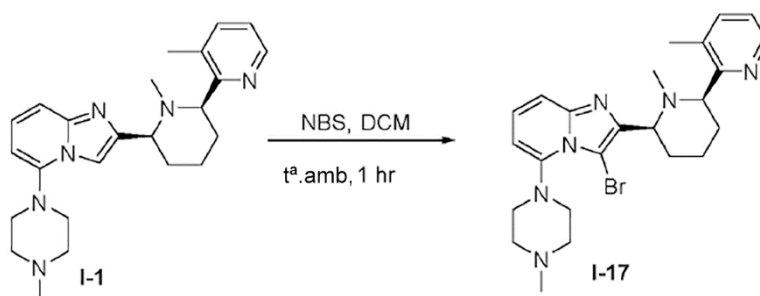
Ejemplo 11: Síntesis de I-16

Esquema sintético para I-16



La síntesis de I-16

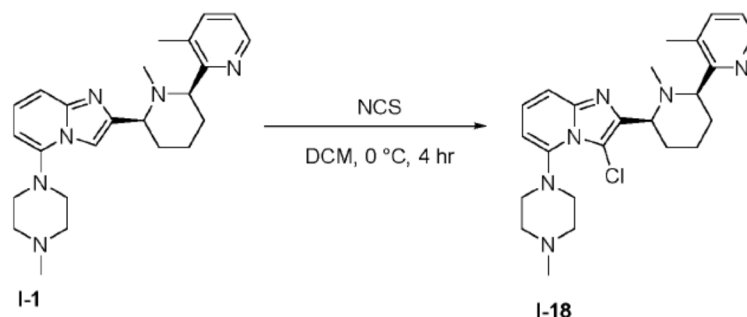
Siguiendo el procedimiento general D, se obtuvo I-16 (23 mg, rendimiento del 17%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 98,43%. Rt = 1,77 min; MS Calculada: 448,2; MS determinada: 449,2 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 94,25%. Rt = 5,10 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.57-1.68 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 6.33-6.34 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.79-6.87 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.25-8.26 (m, 1H).

Ejemplo 12: Síntesis de I-17**Esquema sintético para I-17****La síntesis de I-17**

5 Siguiendo el procedimiento general K, se obtuvo I-17 (180 mg, rendimiento del 84%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,10%. Rt = 1,89 min; MS Calculada: 482,2; MS determinada: 483,3 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 95,40%. Rt = 5,00 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 1.19-1.52 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.85-2.01 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 4H), 2.77-2.86 (m, 4H), 3.50 (br, 2H), 6.55 (dd, *J*₁ = 1.6Hz, *J*₂ = 1.6Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*₁ = 4.8Hz, *J*₂ = 5.2Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 4.8Hz, 1H).

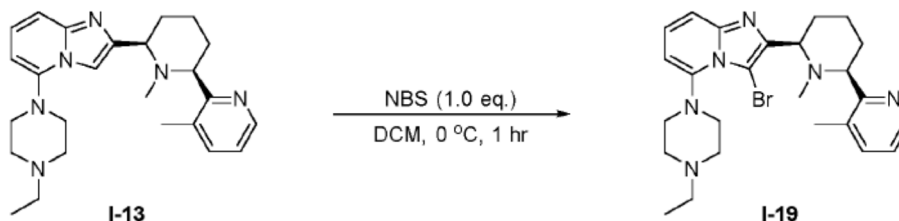
Ejemplo 13: Síntesis de I-18

20

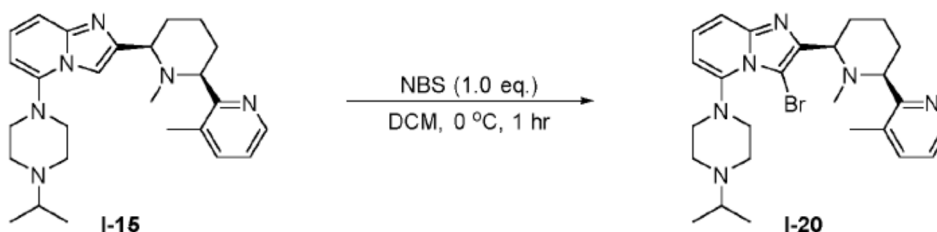
Esquema sintético para I-18**La síntesis de I-18**

25 Siguiendo el procedimiento general K, se obtuvo I-18 (15 mg, rendimiento del 23%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 94,68%. Rt = 2,02 min; MS Calculada: 438,2; MS determinada: 439,2 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 15% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 85% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 5 min, después en esta condición durante 10 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 100%. Rt = 6,60 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 1.18-1.55 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.83-2.01 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.44-2.65 (m, 4H), 2.79-2.87 (m, 4H), 3.37-3.58 (m, 2H), 6.50 (dd, *J*₁ = 2.8Hz, *J*₂ = 5.6Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*₁ = 4.8Hz, *J*₂ = 7.6Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.49 (d, *J*₁ = 7.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*₁ = 4.0 Hz, 1H).

40

Ejemplo 14: Síntesis de I-19**Esquema sintético para I-19****La síntesis de I-19**

5 Siguiendo el procedimiento general K, se obtuvo I-19 (11 mg, rendimiento del 31%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,94%. Rt = 2,025 min; MS Calculada: 496,7; MS determinada: 497,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 93,41%. Rt = 5,15 min. MS Calculada: 496,7; MS determinada: 497,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.2 Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.19-1.92 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.74-1.54 (m, 2H), 1.15 (t, 3H).

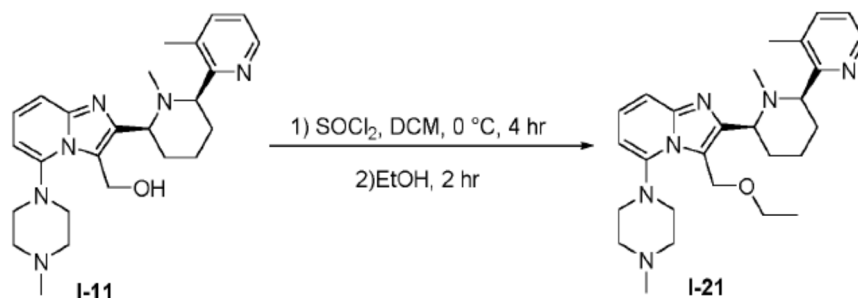
20 Ejemplo 15: Síntesis de I-20**Esquema sintético para I-20****25 La síntesis de I-20**

30 Siguiendo el procedimiento general K, se obtuvo I-20 (12 mg, rendimiento del 29%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,27%. Rt = 2,140 min; MS Calculada: 510,7; MS determinada: 511,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 96,35%. Rt = 5,268 min. MS Calculada: 510,7; MS determinada: 511,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.79-2.69 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23-1.92 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

40

Ejemplo 16: Síntesis de I-21

Esquema sintético para I-21

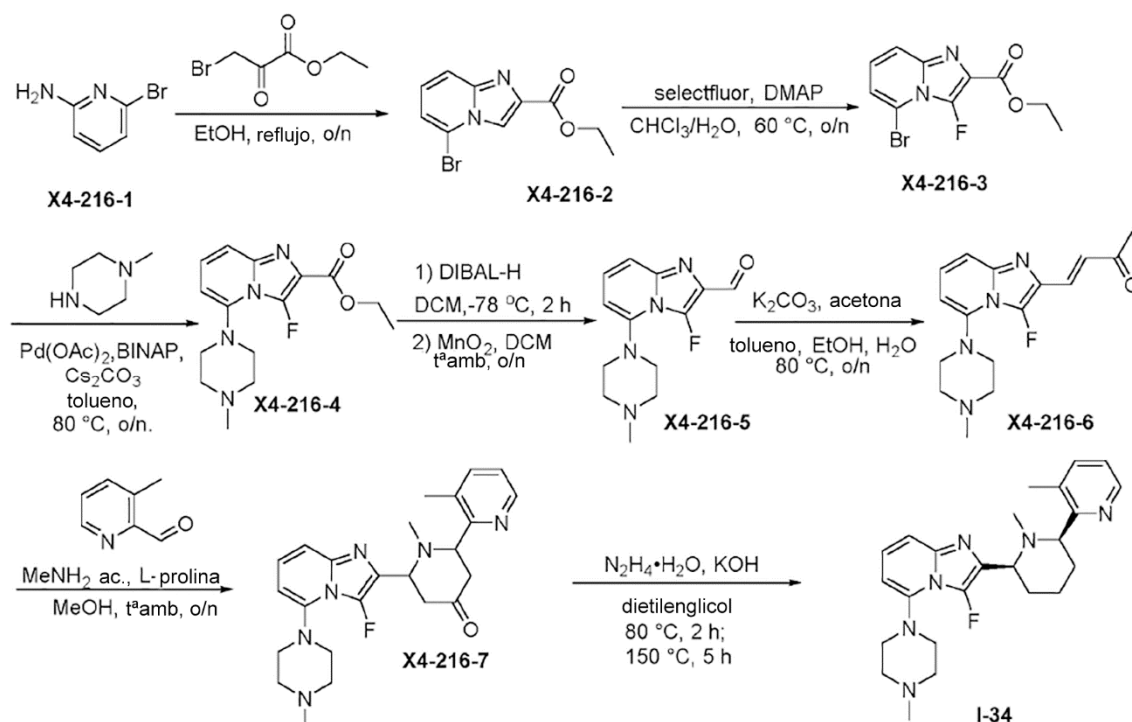


La síntesis de I-21

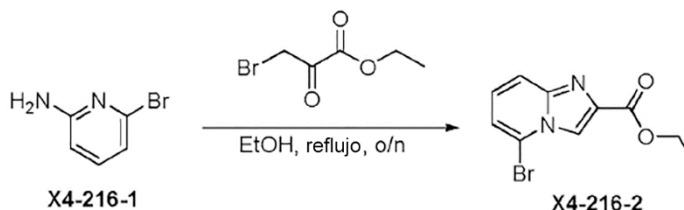
5 A la solución de I-11 (50 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (20 mg, 0,17 mmol) a 0°C en una atmósfera de argón, después la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Después de que I-11 se consumiera por completo, el exceso de cloruro de tionilo se concentró al vacío, el residuo se disolvió en etanol (2 ml) y se agitó a 0°C durante otras 2 horas. La suspensión se diluyó con DCM (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado (6 ml), los orgánicos separados se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC prep para dar I-21 (15 mg, rendimiento del 28%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C , velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 90% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 95,10%. Rt = 2,08 min; MS Calculada: 462,3; MS determinada: 463,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C , velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 90% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] al 15% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 85% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 5 min, después en esta condición durante 10 min, por último, cambiado al 90% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 9/1 (v/v)] y el 10% $[\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (AcONH₄ total 10 mM) = 1/9 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 100%. Rt = 6,50 min. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) 1.21-1.24 (m, 3H), 1.63-1.90 (m, 6H), 1.98-2.19 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 5.16-5.27 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.62 (d, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H).

Ejemplo 17: Síntesis de I-34

Esquema sintético para I-34

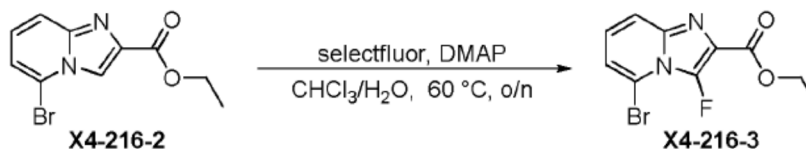


La síntesis de rac-X4-216-2



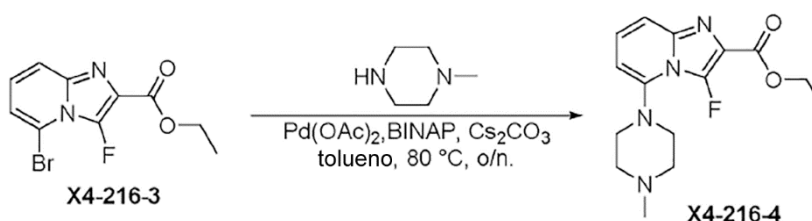
5 Una mezcla de X4-216-1 (10,0 g, 58,0 mmol) y bromopiruvato de etilo (63,9 g, 12,9 mmol) en EtOH (60 ml) se agitó a reflujo durante la noche. Después la mezcla se devolvió a temperatura ambiente, y los sólidos se recogieron por filtración para dar X4-216-2 (10,0 g, rendimiento: 64%) como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 10% [CH_3CN] al 5% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 95% [CH_3CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 10% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 89%. Rt = 0,97 min; MS Calculada: 267,9; MS determinada: 268,9 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-216-3



20 Una mezcla de X4-216-2 (10,0 g, 37,3 mmol), Selectfluor (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano) (26,4 g, 74,6 mmol) y DMAP (4,55 g, 37,3 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (3/1, 40 ml) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo, y se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa para dar X4-216-3 (3,00 g, rendimiento: 28%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6110, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 99%. Rt = 1,64 min. MS Calculada: 286,0; MS determinada: 287,1 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-216-4



35 Siguiendo el procedimiento general G, se obtuvo X4-216-4 (1,00 g, rendimiento:62%) como un sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6110, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH_3CN + TFA al 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96%. Rt = 0,58 min. MS Calculada: 306,1; MS determinada: 307,2 [M+H]⁺.

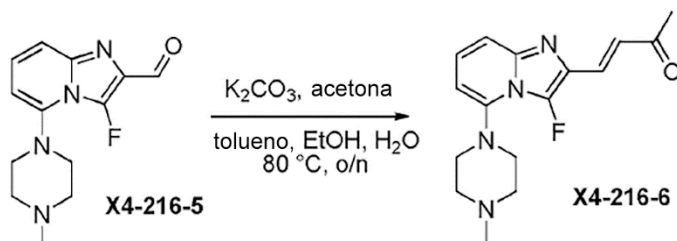
40

La síntesis de X4-216-5



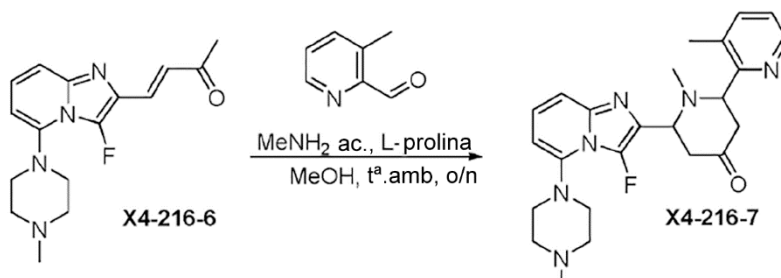
A una solución de X4-216-4 (1,00 g, 3,27 mmol) en DCM (20 ml) a -78°C se añadió DIBAL-H (6,54 ml, 6,54 mmol) gota a gota, y la mezcla se devolvió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se redisolvió en DCM (20 ml) y se añadió MnO₂ (2,84 g, 32,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar X4-013-5 (700 mg, rendimiento: 82%) como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 77%. Rt = 0,99 min; MS Calculada: 262,1; MS determinada: 263,0 [M+H]⁺.

15 La síntesis de X4-216-6



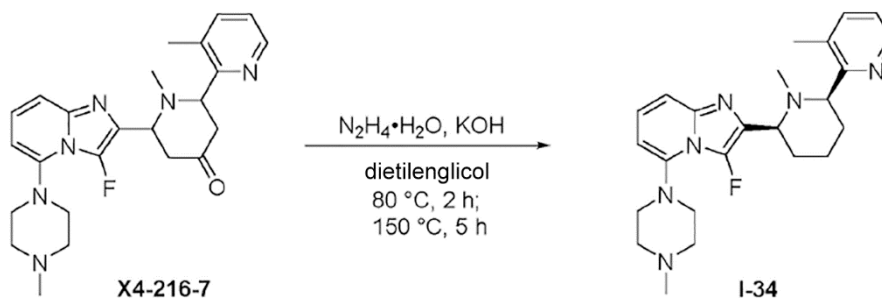
Siguiendo el procedimiento general E, se obtuvo X4-216-6 (500 mg, crudo, 72%) como una espuma amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 71,5%. Rt = 1,07 min; MS Calculada: 302,1; MS determinada: 303,1 [M+H]⁺.

25 La síntesis de X4-216-7



A una solución de X4-216-6 (500 mg, 1,66 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió L-prolina (76,4 mg, 0,664 mmol), 3-metilpicolinaldehído (223 mg, 1,83 mmol) y MeNH₂ ac. (206 mg, 40% p/p, 6,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH = 20:1) para dar X4-216-7 (200 mg, 28%) como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 59,4%. Rt = 1,13 min; MS Calculada: 436,2; MS determinada: 437,0 [M+H]⁺.

La síntesis de I-34

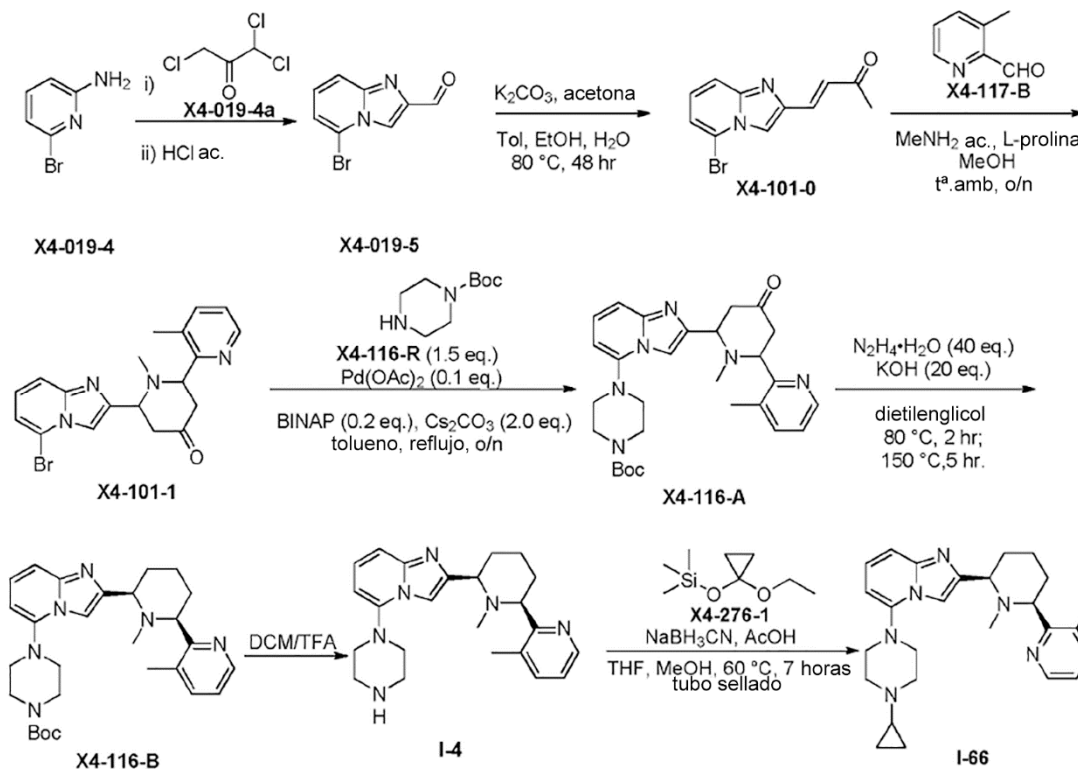


5 Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo I-34 (7,70 mg, 7%) como un sólido marrón. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/ACN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 91,15%. Rt = 1,96 min; MS Calculada: 422,3; MS determinada: 423,3 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 92,8%. Rt = 8,85 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.49 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.98-2.79 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 2H).

Ejemplo 18: Síntesis de I-66

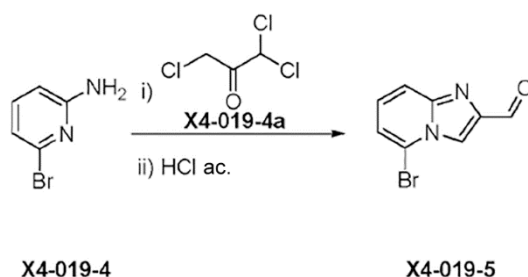
20

Esquema sintético para I-66



La síntesis de X4-019-5

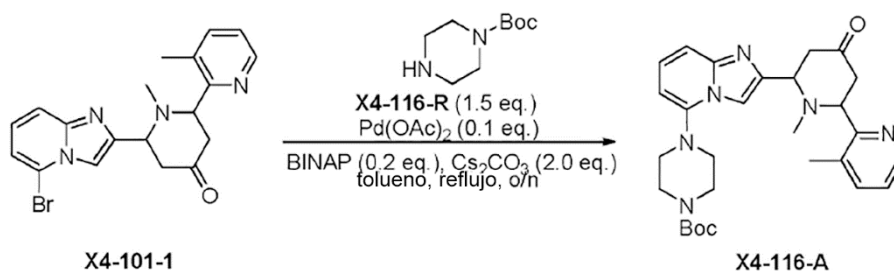
25



A una solución de X4-019-4 (3,0 g, 1,73 mmol) y DME (120 ml) se añadió X4-019-4a (5,6 g, 3,03 mmol) en una porción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 horas. Después de enfriar a 10°C, la mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. Después de lavar con DME, el sólido filtrado se suspendió en DME (120 ml) y HCl ac. 2 M (120 ml), y se agitó durante la noche a 75°C. Después de enfriar a 10°C, la mezcla se neutralizó con NaOH ac. 3 M a pH = 8 y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C para dar X4-019-5 como un sólido blancuzco (2,81 g, rendimiento del 72%). LCMS (Agilent LCMS 1200-6110, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 94,5%. Rt = 1,26 min. MS Calculada: 223,96; MS determinada: 225,1 [M+H]⁺.

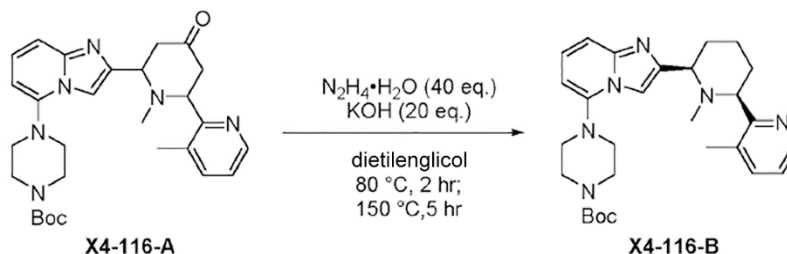
Usando X4-019-5 y X4-117-B, se preparó X4-101-1 según los procedimientos generales E y F y métodos descritos en el presente documento en otro sitio a través del intermedio X4-101-0.

La síntesis de X4-116-A



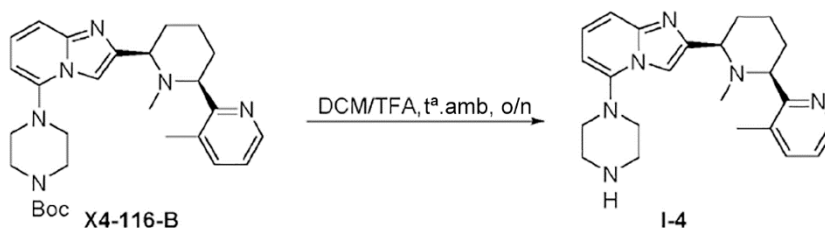
Siguiendo el procedimiento general G, se obtuvo X4-116-A (0,92 g, 24%) como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 92,3%, Rt = 1,81 min; MS Calculada: 504,7; MS determinada: 505,7 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-116-B



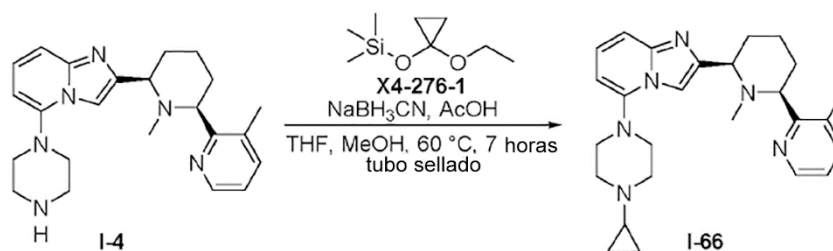
Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo X4-116-B (140 mg, 16%) como un sólido amarillo claro. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 93,71%, Rt = 1,99 min; MS Calculada: 490,7; MS determinada: 491,7 [M+H]⁺.

La síntesis de I-4



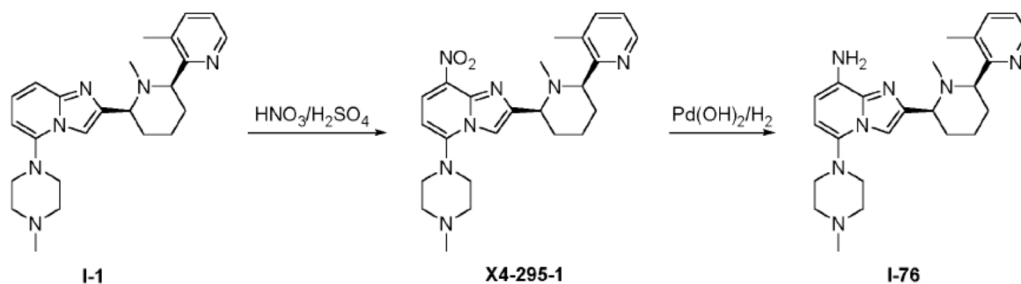
5 Siguiendo el procedimiento general J, se obtuvo I-4 (110 mg, 99%) como un sólido amarillo claro. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 99,80%. Rt = 1,48 min; MS Calculada: 390,7; MS determinada: 391,7 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] al 0% [agua + TFA al 0,05%] y el 100% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + TFA al 0,05%] y el 5% [CH₃CN + TFA al 0,05%] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 98,78%. Rt = 4,362 min. MS Calculada: 390,7; MS determinada: 391,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 3.15-3.11 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97-2.06 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 2H).

La síntesis de I-66

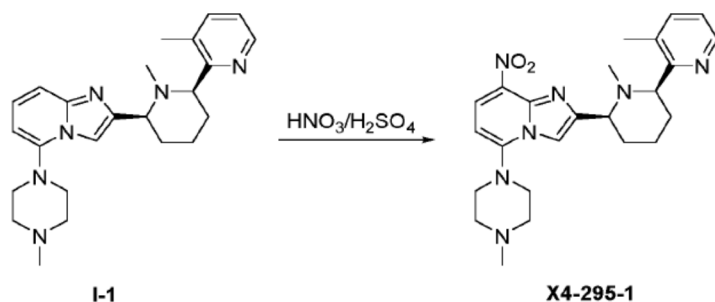


20 A una solución de I-4 (350,0 mg, 0,90 mmol), X4-276-1 (626,4 mg, 3,6 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se añadió NaBH₃CN (223,2 mg, 3,6 mmol) y AcOH (0,05 ml). Después la solución se agitó a 60°C durante 7 horas. Después de que la TLC indicara la reacción completa, la mezcla se concentró, extinguió con Na₂CO₃ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep para dar I-66 (170 mg, 44%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,39%. Rt = 1,94 min; MS Calculada: 430,3; MS determinada: 431,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 15% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 85% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 5 min, después en esta condición durante 10 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 99,9%. Rt = 9,61 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.51-0.46 (m, 2H).

45

Ejemplo 19: Síntesis de I-76**Esquema sintético para I-76****La síntesis de X4-295-1**

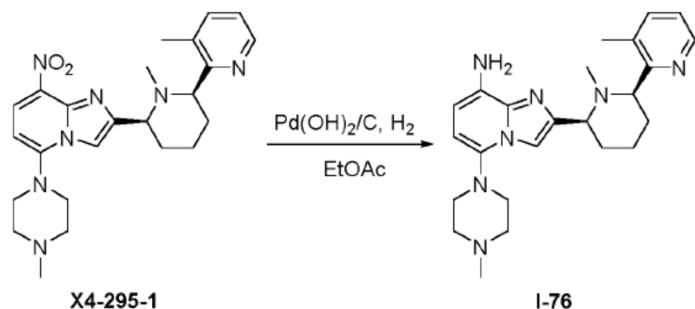
5



A una solución de I-1 (150 mg, 3,7 mmol) en H_2SO_4 conc. (2 ml) se añadió ácido nítrico conc. (1,6 ml, 38 mmol) lentamente mediante una jeringa a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se echó sobre solución de NaHCO_3 acuosa fría y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC prep (DCM/ CH_3OH = 8:1) para proporcionar el producto X4-295-1 (40 mg, rendimiento del 26%) como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C , velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] al 0% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 100% [CH_3CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 50,59%. Rt = 1,64 min; MS Calculada: 449,2; MS determinada: 450,4 [M+H]⁺.

La síntesis de I-76

20



A la solución de X4-295-1 (100 mg, 0,22 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (50 mg), y la mezcla se agitó a 25°C durante 36 horas en una atmósfera de H_2 . Después se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep para dar I-76 (80 mg, rendimiento del 87%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C , velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] al 0% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 100% [CH_3CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 91,83%. Rt = 1,66 min; MS Calculada: 419,6; MS determinada: 420,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C , velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] al 0% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 100% [CH_3CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min; pureza: 97,02%. Rt = 8,05 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (1H, s), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (brs, 2H), 3.57 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 4H), 2.66

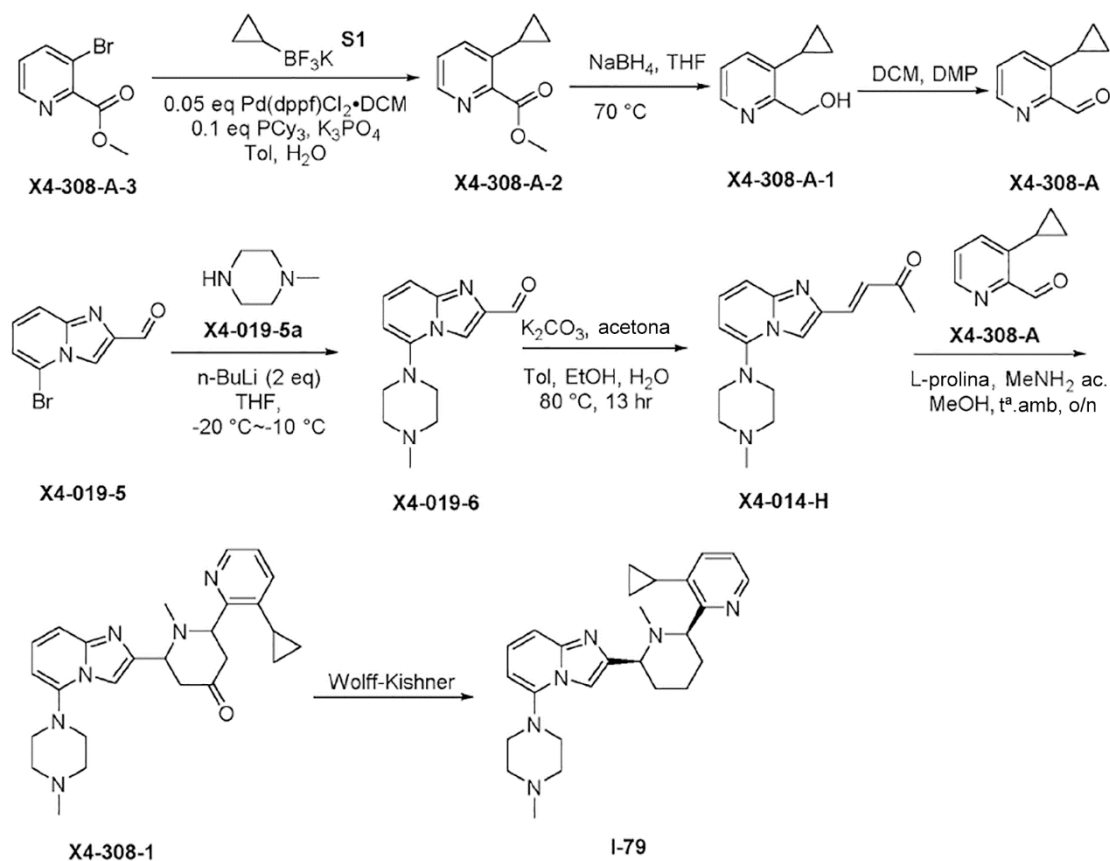
35

(s, 4H), 2.44 -2.41(m, 6H), 2.03-1.87(m, 4H), 1.73 -1.59 (m, 5H).

Ejemplo 20: Síntesis de I-79

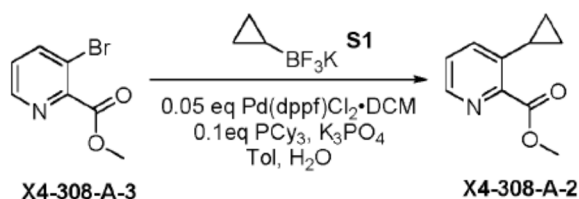
5

Esquema sintético para I-79



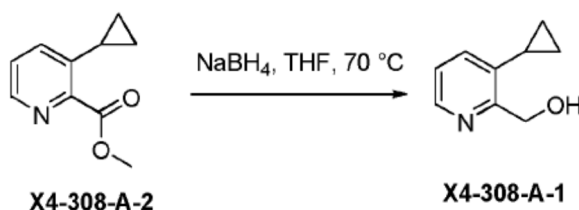
La síntesis de X4-308-A-2

10



15 A una solución de X4-308-A-3 (4,00 g, 18,52 mmol) y S1 (4,10 g, 27,71 mmol) en el solvente tolueno (36 ml) y agua (4 ml) se añadió K₃PO₄ (11,80 g, 55,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂•DCM (1,51g, 1,85 mmol) y PCy₃ (0,52 g, 1,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas y se filtró; el filtrado se diluyó con agua, se extrajo con EA y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por CC para dar X4-308-A-2 (703 mg, 21,43%) como aceite amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 20 82,76%. Rt = 1,51 min; MS Calculada: 177,1; MS determinada: 178,3 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-308-A-1



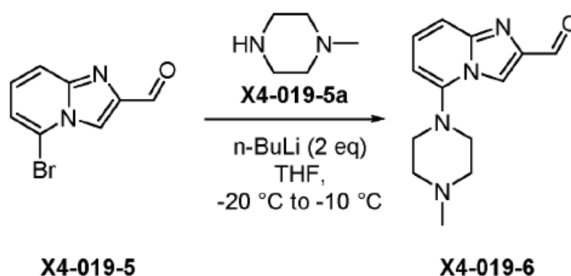
5 A una solución de X4-308-A-2 (175 mg, 0,99 mmol) en THF (3,5 ml) se añadió NaBH₄ (150 mg, 3,96 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 70°C, se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con agua enfriada, se extrajo con EA y se concentró para dar X4-308-A-1 (120 mg, 81,45%) como aceite amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 89,49%. Rt = 1,38 min; MS Calculada: 149,1; MS determinada: 150,3 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-308-A



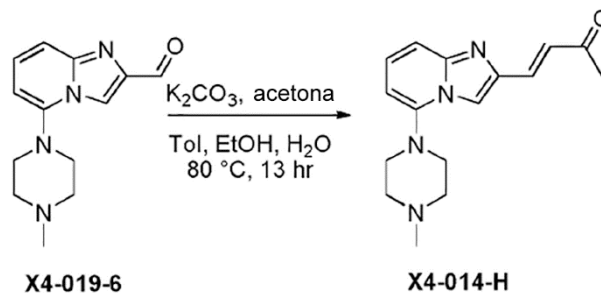
15 A una solución de X4-308-A-1 (550 mg, 3,69 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DMP (1,73 g, 4,08 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que la TLC indicara la reacción completa, la mezcla de reacción se extinguió con NaHCO₃ ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó con CC para dar X4-308-A (210 mg, rendimiento del 38,70%) como aceite amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 98,67%. Rt = 1,51 min; MS Calculada: 147,1; MS determinada: 148,3 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-019-6



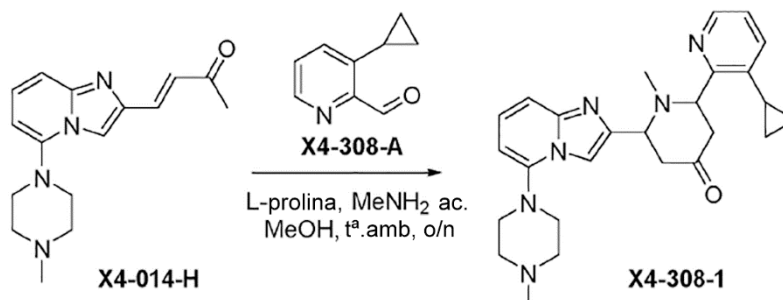
30 A una solución de X4-019-5a (1,7 g, 16,7 mmol) y THF (10 ml) se añadió n-BuLi (5,6 ml, 14,1 mmol, 2,5 M en hexanos) gota a gota a -20°C. Después de agitar a -20°C durante 20 min, a la mezcla se añadió una suspensión de X4-019-5 (1,5 g, 6,7 mmol) en THF (30 ml) gota a gota a -20°C y se agitó a -10°C durante 7 horas. Después de extinguir con NH₄Cl ac. sat (pH = 8), la mezcla se extrajo con DCM/i-PrOH (10/1). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto X4-019-6 (785 mg, 48%) como aceite amarillo. LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 94,5%. Rt = 1,31 min; MS Calculada: 224,13; MS determinada: 245,1 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-014-H



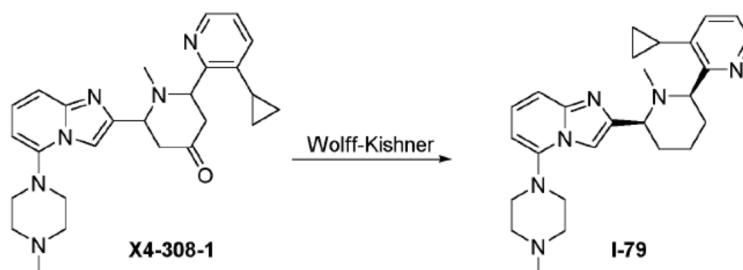
5 Siguiendo el procedimiento general E, se obtuvo X4-014-H (1,9 g, 41%) como una espuma amarilla. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μ m), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 69,13%. Rt = 1,38 min; MS Calculada: 284,4; MS determinada: 285,4 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-308-1



15 X4-308-1 (93 mg, 25,86%) se sintetizó por reacción de X4-308-A con X4-014-H en presencia de L-prolina y metilamina ac. como se ha descrito anteriormente para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μ m), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua/CH₃CN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] y el 10% [agua/CH₃CN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [agua/CH₃CN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [agua/CH₃CN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [agua/CH₃CN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [agua/CH₃CN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 38,95%. Rt = 1,66 min; MS Calculada: 444,3; MS determinada: 445,3 [M+H]⁺.

La síntesis de I-79



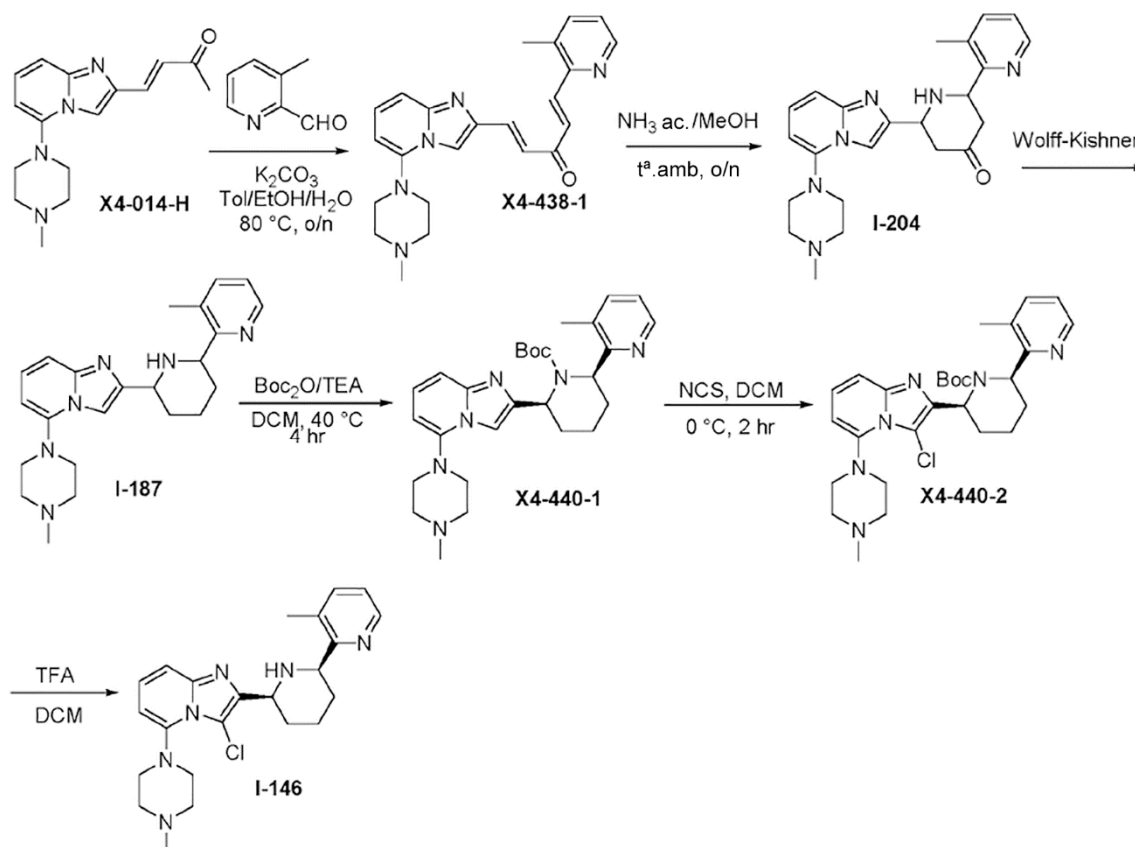
30 Siguiendo el procedimiento general A, se sintetizó I-79 (12 mg, 13,32%) como un sólido amarillo claro. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μ m), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 100,00%. Rt = 1,756 min; MS Calculada: 430,3; MS determinada: 431,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 μ m)), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta

condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min; pureza: 98,73%. Rt = 8,82 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 7.2, 0.8, 1H), 3.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.99-1.94 (2H, m), 1.89 (s, 3H), 1.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 1H), 0.68-0.51 (m, 1H).

Ejemplo 21: Síntesis de I-146

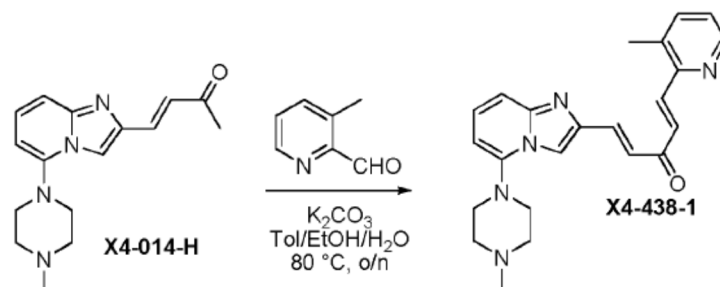
10

Esquema sintético para I-146



La síntesis de X4-438-1

15

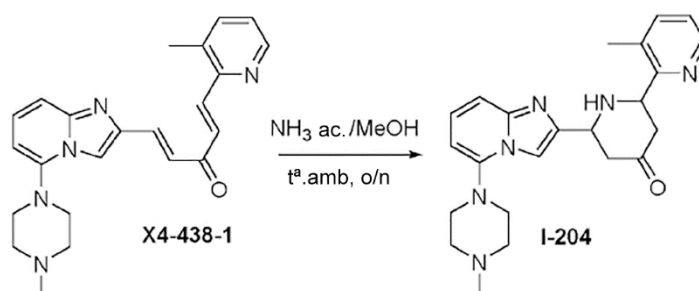


Una mezcla de X4-014-H (2,5 g, 8,8 mmol), 3-metilpicolinaldehído (1,1 g, 8,8 mmol), K₂CO₃ (1,8 g, 13,2 mmol) en tolueno (100 ml)/EtOH (40 ml)/H₂O (20 ml) se agitó a 80°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por almohadilla de gel de sílice rápida (3 cm), se eluyó con EtOAc:éter de petróleo = 1:1 a DCM/MeOH = 100/1 para dar 2,3 g de X4-438-1 como espuma amarilla (rendimiento: 68%), que se usó para la siguiente etapa directamente. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 77,36%. Rt = 1,59 min; MS Calculada:

25

387,2; MS determinada: 388,3 [M+H]⁺.

La síntesis de I-204



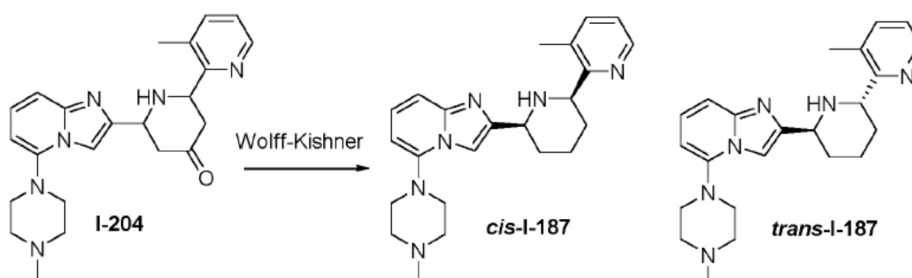
5

A una solución de X4-438-1 (2,3 g, 5,9 mmol) en MeOH (120 ml) se añadió NH₃ ac. conc. (5 ml, 20%, 59 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por almohadilla de gel de sílice rápida (3 cm), eluyendo con DCM/MeOH = 60/1 a 30/1 para dar 1 g de I-204 como espuma amarilla (rendimiento: 42%), que se usó para la siguiente etapa directamente. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 78,15%. Rt = 1,41 min; MS Calculada: 404,2; MS determinada: 405,4 [M+H]⁺.

10

15

La síntesis de I-187



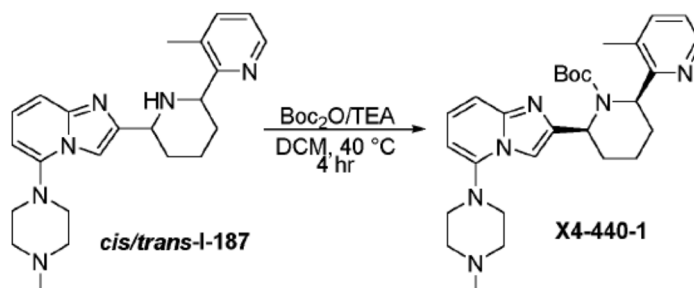
20

Una mezcla de I-204 (1 g, 2,5 mmol), KOH (2,8 g, 50 mmol) y N₂H₄·H₂O (5 g, 100 mmol) en dietilenglicol (30 ml) se agitó a 80°C durante 2 h; después se eliminó el N₂H₄·H₂O al vacío cuando se calienta a 160°C y se agitó a 160°C durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con H₂O (90 ml)/DCM (120 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (120 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por CC (eluido con DCM/MeOH) para dar 220 mg de cis-I-187 (racémico) (220 mg), 400 mg de mezcla (racémica) de cis/trans-I-187 (400 mg, trans:cis = 4:5) y 270 mg de trans-I-187 (racémico) (270 mg). Rendimiento = 91%. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); Cis: pureza: 71,18%. Rt = 1,51 min; Trans: pureza: 64,10%. Rt = 1,48 min; MS Calculada: 390,3; MS determinada: 391,4 [M+H]⁺.

25

30

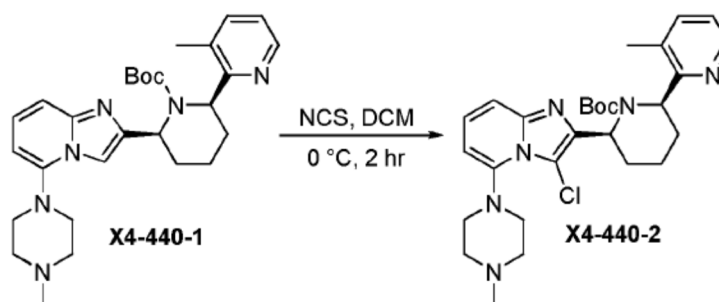
La síntesis de X4-440-1



35

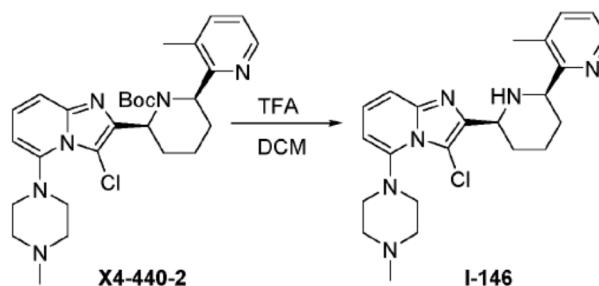
5 A una solución de cis/trans-I-187 (300 mg, 0,77 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (233 mg, 2,30 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (252 mg, 1,15 mmol), y la mezcla se agitó a 40°C durante 4 h. Después de que se completara la reacción, la suspensión se diluyó con agua (10 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica separada se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC prep (eluida con acetato de etilo) para dar X4-440-1 (100 mg, 27%) como sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 80,70%. Rt = 2,10 min; MS Calculada: 490,3; MS determinada: 491,3 [M+H]⁺.

15 La síntesis de X4-440-2



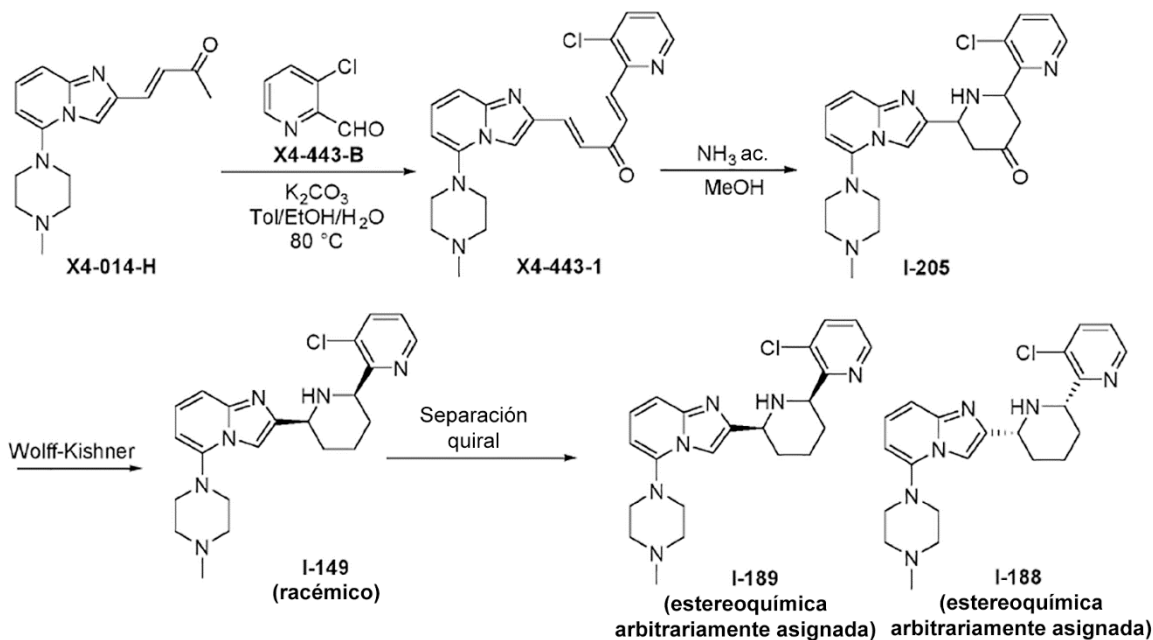
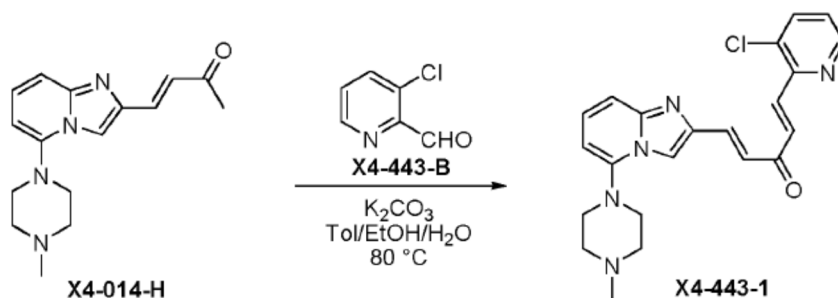
20 Siguiendo el procedimiento general K, se obtuvo X4-440-2 (80 mg, 100%) como sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 96,33%. Rt = 2,14 min; MS Calculada: 524,3; MS determinada: 525,2 [M+H]⁺.

25 La síntesis de I-146



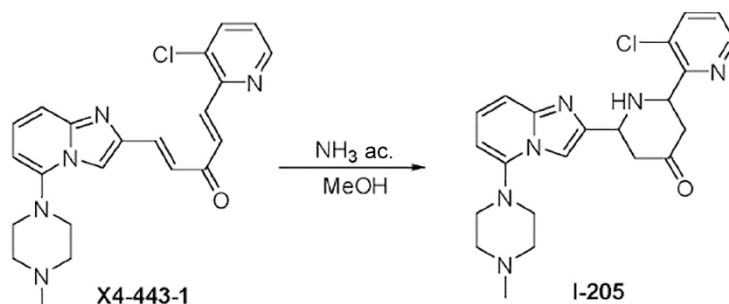
30 Siguiendo el procedimiento general J, se obtuvo I-146 (11 mg, 17%) como sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 97,67%. Rt = 1,70 min; MS Calculada: 424,2; MS determinada: 425,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 97,60%. Rt = 8,21 min. MS Calculada: 424,2; MS determinada: 425,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (dd, J = 4.8, 1.2Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 1.2Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 7.2Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.0, 4.8Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.2, 0.8Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 2H).

45

Ejemplo 22: Síntesis de I-149, I-188, I-189 y I-205**Esquema sintético para I-149, I-188, I-189 y I-205****5 La síntesis de X4-443-1**

10 A una solución de X4-014-H (2,0 g, 7,03 mmol), X4-014-B (992,6 mg, 7,01 mmol) en tolueno/EtOH/H₂O (5:2:1, 50 ml) se añadió K₂CO₃ (1,46 g, 10,56 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar X4-443-1 (2,0 g, 70%) como sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición

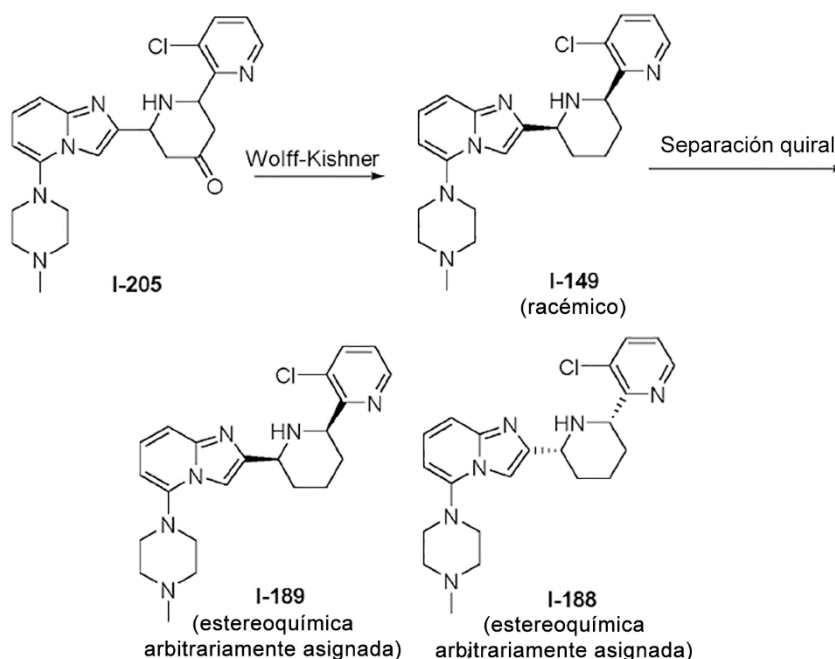
15 durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 79,84%. Rt = 1,65 min; MS Calculada: 407,2; MS determinada: 408,2 [M+H]⁺.

La síntesis de I-205

20 A una solución de X4-443-1 (2,0 g, 4,9 mmol) en MeOH (120 ml) se añadieron NH₃ ac. (20%, 4,2 ml, 49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró al vacío y el residuo se purificó por

5 cromatografía en columna para dar I-205 (600 mg, rendimiento del 29%, 65% trans, 25% cis) como sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 71,43%. Rt = 1,44 min; MS Calculada: 424,2; MS determinada: 425,2 [M+H]⁺.

La síntesis de I-149, I-188 y I-189



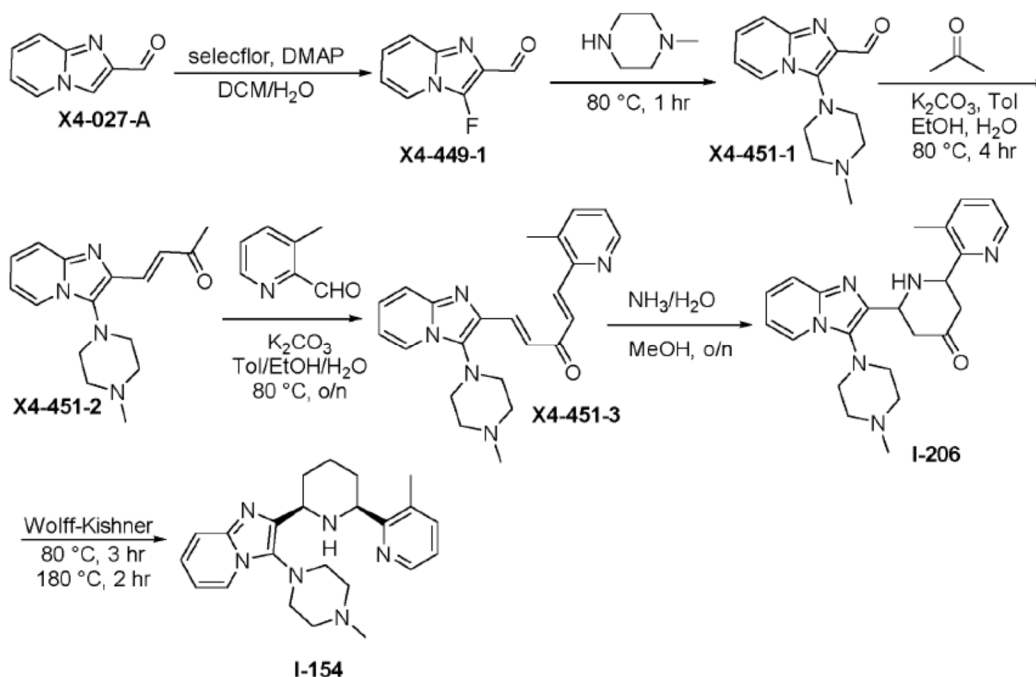
10 Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo I-149 como sólido amarillo claro. El sólido se separó por SFC para dar I-188 (10 mg) y I-189 (11 mg). LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 97,24%. Rt = 1,60 min; MS Calculada: 410,2; MS determinada: 411,2 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 15% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 85% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 5 min, después en esta condición durante 10 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: >99,00%. Rt = 5,63 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59-8.50 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 11.2, 2.4, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H).

15

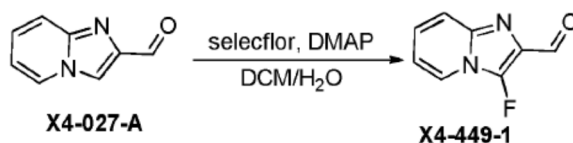
20

25

30

Ejemplo 23: Síntesis de I-154 y I-206**Esquema sintético para I-154 y I-206****La síntesis de X4-449-1**

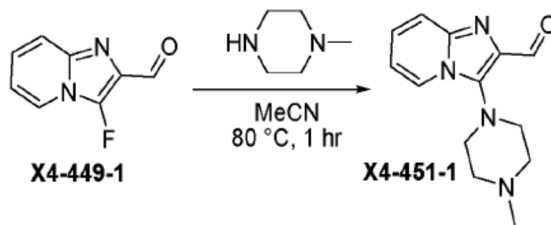
5



A una solución de X4-027-A (10,0 g, 68,42 mmol) en diclorometano (60 ml)/agua (20 ml) se añadió selectfluor (10,0 g, 68,42 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (10,0 g, 68,42 mmol) en porciones a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completara la reacción, la suspensión se separó y los orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar X4-449-1 (6,0 g, 54%) como sólido blanco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 63,38%. Rt = 0,94 min; MS Calculada: 164,0; MS determinada: 165,2 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-451-1

20

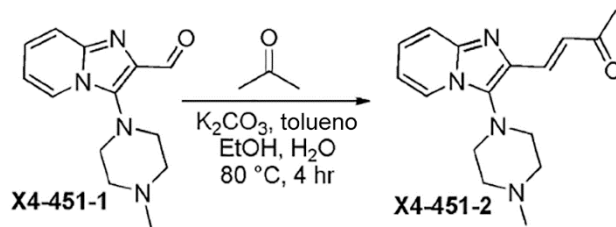


A una solución de X4-449-1 (1,3 g, 7,92 mmol) y 1-metilpiperacina (1,6 g, 15,84 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80°C durante 1 hora, después se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica separada se concentró al vacío, después se purificó por gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar X4-449-1 (1,5 g, 78%) como sólido pálido. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min,

30

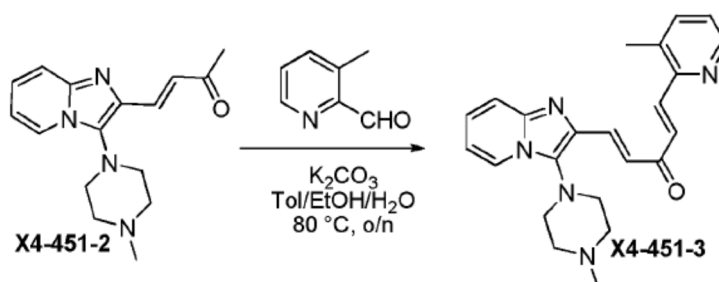
después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 71,35%. Rt = 1,02 min; MS Calculada: 244,1; MS determinada: 245,3 [M+H]⁺.

5 La síntesis de X4-451-2



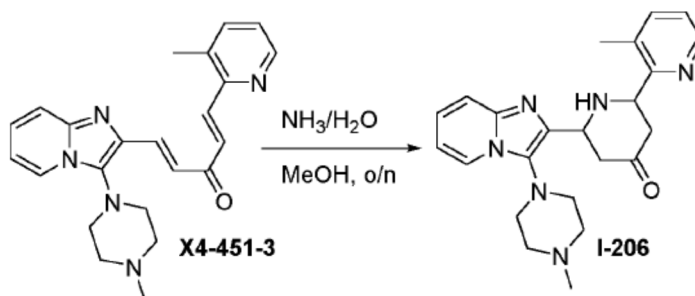
10 Siguiendo el procedimiento general E, se obtuvo X4-451-2 (580 mg, 33%) como sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 93,40%. Rt = 1,27 min; MS Calculada: 284,2; MS determinada: 285,2 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-451-3



20 Una mezcla de X4-451-2 (400 mg, 1,41 mmol), carbonato de potasio (293 mg, 2,12 mmol) y 3-metilpicolinaldehído (188 mg, 1,55 mmol) en tolueno (5 ml)/etanol (2 ml)/agua (1 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (10 ml), los orgánicos separados se concentraron al vacío y purificaron por columna de gel de sílice rápida eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar X4-451-3 (500 mg, 92%) como sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 75,42%. Rt = 1,65 min; MS Calculada: 387,2; MS determinada: 388,2 [M+H]⁺.

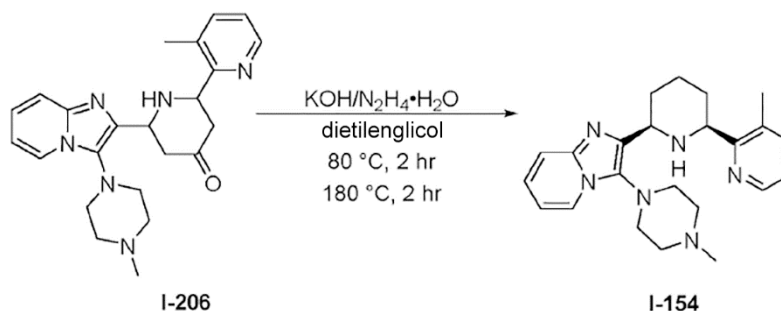
La síntesis de I-206



35 Una mezcla de X4-451-3 (500 mg, 1,29 mmol) e hidróxido de amonio (878 mg, 12,90 mmol, 25% en peso) en metanol (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completara la reacción, el solvente se

eliminó al vacío, y el residuo se purificó por columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 80:1 para dar I-206 (100 mg, 19%) como sólido amarillo claro. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 75,12%. Rt = 1,37 min; MS Calculada: 404,2; MS determinada: 405,2 [M+H]⁺.

10 La síntesis de I-154

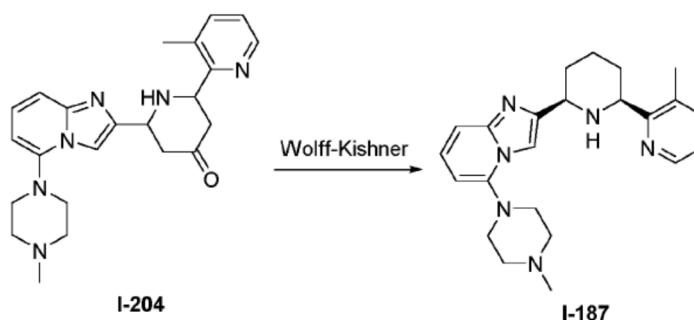


15 Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo I-154 (18 mg, 23%) como sólido pálido. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 99,55%. Rt = 1,53 min; MS Calculada: 390,3; MS determinada: 391,3 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 97,86%. Rt = 7,07 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (dd, J = 4.4, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.43-3.11 (m, 4H), 3.10-2.72 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 2H).

25 Ejemplo 24: Síntesis de I-187

30

Esquema sintético para I-187



35 Siguiendo el procedimiento general A, se obtuvieron 30 mg de I-187 como sólido blanco a partir de I-204 (1 g, 2,5 mmol). LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); *Cis*: pureza: 97,37%. Rt = 1,51 min; MS Calculada: 390,3; MS determinada: 391,4 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 90,65%. Rt = 6,95 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 7.2

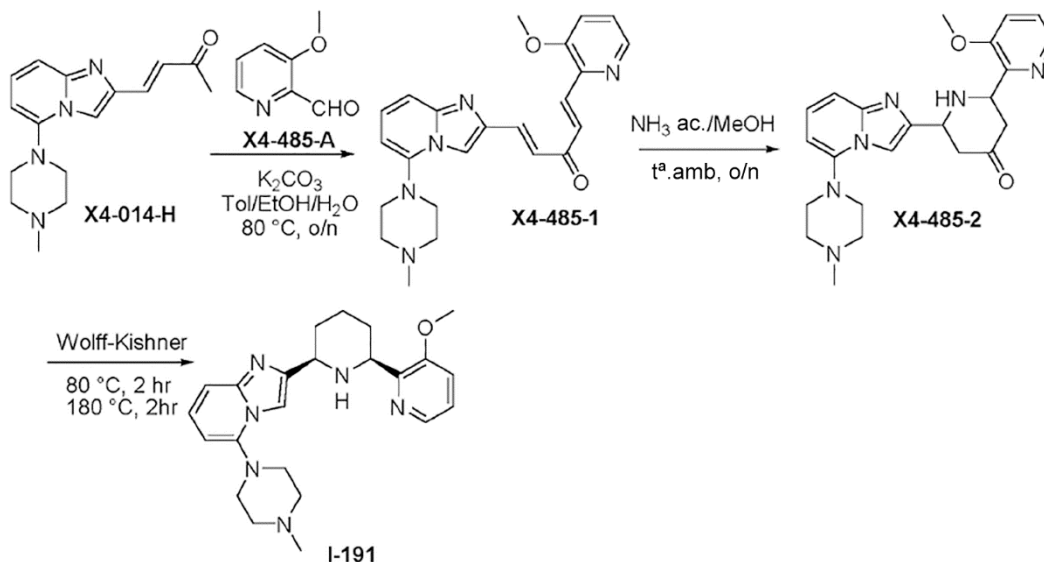
40

Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H).

Ejemplo 25: Síntesis de I-191

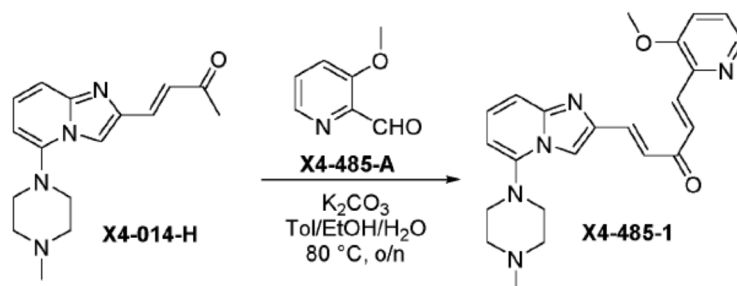
5

Esquema sintético para I-191



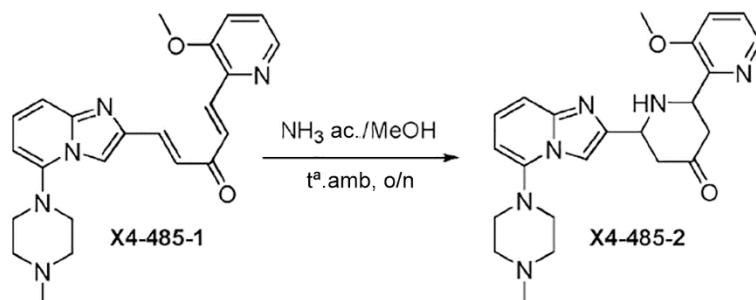
10

La síntesis de X4-485-1



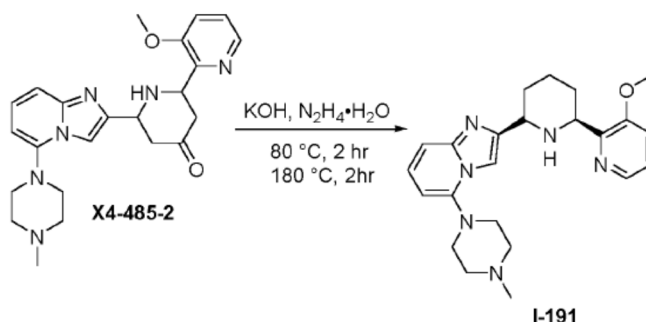
15 A una solución de X4-014-H (1,0 g, 3,52 mmol), carbonato de potasio (730 mg, 5,28 mmol) y 3-metoxipicolinaldehído (482 mg, 3,52 mmol) en tolueno (25 ml)/etanol (10 ml)/agua (5 ml) se agitó a $80^\circ C$ durante la noche. Después de que se completara la reacción, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (10 ml), las fases orgánicas separadas se concentraron al vacío, y se purificaron por almohadilla de gel de sílice rápida (3 cm), eluyendo con diclorometano/metanol 80:1 para dar X4-485-1 (1,0 g, 70%) como sólido amarillo. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: $40^\circ C$, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% $[H_2O/MeCN$ (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% $[H_2O/MeCN$ (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% $[H_2O/MeCN$ (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% $[H_2O/MeCN$ (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% $[H_2O/MeCN$ (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% $[H_2O/MeCN$ (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 82,63%. Rt = 1,67 min; MS Calculada: 403,2; MS determinada: 403,2 $[M+H]^+$.

La síntesis de X4-485-2



Una mezcla de X4-485-1 (1,0 g, 2,48 mmol) e hidróxido de amonio (1,7 g, 24,78 mmol, 25% en peso) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción se completara, la fase orgánica se concentró y purificó por columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar X4-485-2 (600 mg, 58%) como aceite amarillo claro. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] al 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 1,6 min, después en esta condición durante 2,4 min, por último, cambiado al 90% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 900/100 (v/v)] y el 10% [H₂O/MeCN (AcONH₄ total 10 mM) = 100/900 (v/v)] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 82,42%. Rt = 1,35 min; MS Calculada: 420,2; MS determinada: 421,3 [M+H]⁺.

La síntesis de I-191

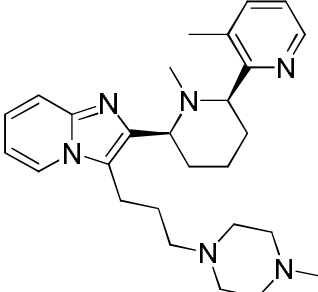
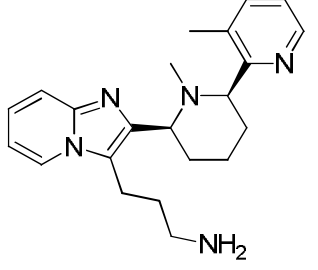
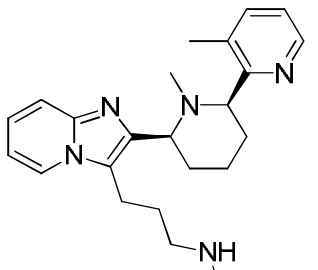
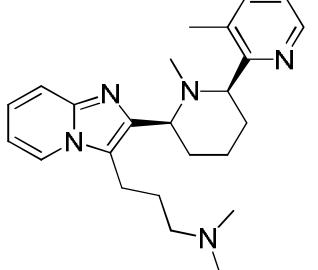
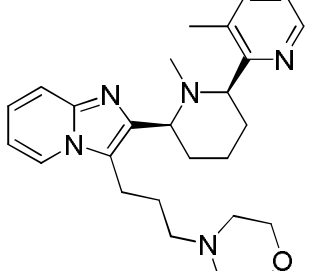


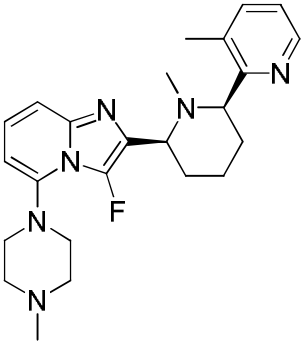
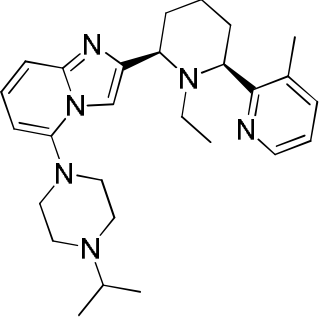
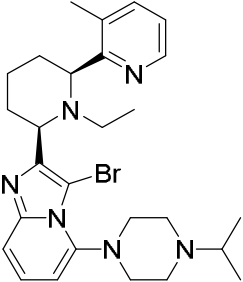
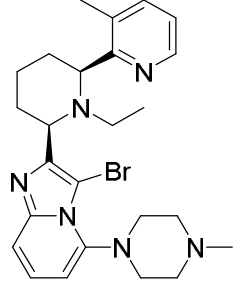
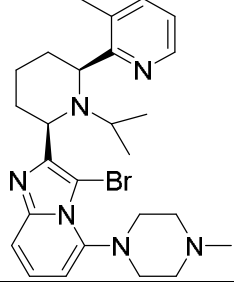
Si siguiendo el procedimiento general A, se obtuvo I-191 (impuro, 280 mg, 48%) como sólido amarillo, y 140 mg se purificaron por HPLC prep para dar I-191 puro (80 mg). LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 100,00%. Rt = 1,08 min; MS Calculada: 406,2; MS determinada: 407,1 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 92,84%. Rt = 6,85 min. MS Calculada: 406,2; MS determinada: 407,4 [M+H]⁺. ¹H RMN 400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H). 7.53 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.26 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (s, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 1H).

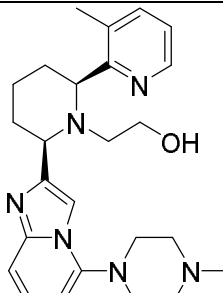
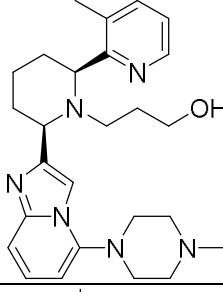
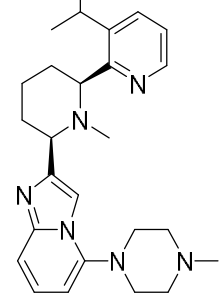
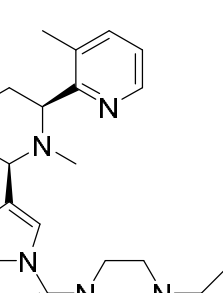
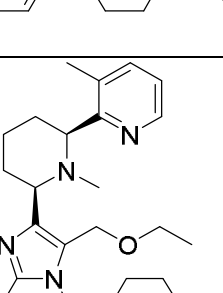
Ejemplo 26: Síntesis de compuesto ejemplares adicionales

Se prepararon compuestos ejemplares adicionales según métodos sustancialmente similares a los descritos anteriormente y en el presente documento. Los datos para estos compuestos se proporcionan a continuación.

Tabla 2: Datos de caracterización para compuestos ejemplares adicionales

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-25		447,4	1,56	4,45	(CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.11 (brs, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.47-2.45 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 2H)
I-26		364,4	1,40	6,91	(CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.13 (brs, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 5H), 1.63-1.22 (m, 2H).
I-27		378,4	1,39	4,42	(CDCl ₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 3H), 2.55-2.52 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H).
I-28		392,3	1,59	5,71	(CDCl ₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.49 (s, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 6H), 1.60-1.23 (m, 2H).
I-29		434,3	1,87	8,15	(CDCl ₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.45-2.25 (m, 9H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 7H),

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-34		423,2	1,96	8,85	(CDCl ₃) δ 8.47-8.49 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.98-2.79 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 2H).
I-37		447,4	2,67	9,97	(CDCl ₃) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (brs, 2H), 3.09 (brs, 4H), 2.75 (brs, 5H), 2.44 (brs, 5H), 1.90-1.55 (m, 6H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.58 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
I-45		525,3	3,14	11,60	(CDCl ₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (brs, 2H), 3.25 (brs, 2H), 2.79 (brs, 6H), 2.45 (brs, 3H), 2.14 (brs, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.07 (s, 6H), 0.58 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
I-46		497,2	2,10	10,07	(CDCl ₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.19-6.97 (m, 2H), 6.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (brs, 2H), 3.23 (brs, 2H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.56 (brs, 5H), 2.35 (brs, 5H), 2.04-1.55 (m, 6H), 0.59 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
I-47		511,2	2,78	10,38	(CDCl ₃) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.18-6.96 (m, 2H), 6.32 (tr, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (brs, 2H), 2.87-2.75 (m, 4H), 2.62-2.45 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.08-1.62 (m, 6H), 0.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-87		435,2	1,48	7,36	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (brs, 1H), 3.17-3.04 (m, 4H), 2.43-2.37 (m, 8H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H).
I-49		449,4	2,01	7,29	(CDCl ₃) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 3H), 3.29-3.03 (m, 6H), 2.63-2.49 (m, 5H), 2.46-2.36 (m, 7H), 2.07-1.69 (m, 8H).
I-51		433,3	0,20	9,31	(CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.06-1.90 (m, 6H), 1.76 (s, 4H), 1.27 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
I-52		447,3	1,59	7,61	(CDCl ₃) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.69 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.47 (t, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 2H).
I-56		477,4	2,66	9,83	(CD ₃ OD) δ 8.46 (brs, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.83-6.82 (m, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 5H), 2.65-2.44 (m, 7H), 2.23-1.78 (m, 9H), 1.18-1.31 (m, 7H)

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-57		491,4	2,03	4,63	(CDCl ₃) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.67-6.66 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.18-3.13 (t, 2H), 2.85-2.72 (m, 5H), 2.52-2.46 (m, 5H), 2.02-1.53 (m, 9H), 1.14-1.02 (m, 9H).
I-58		489,4	2,09	10,85	(CDCl ₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.17-1.91 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 3H), 0.55-0.51 (m, 2H), 0.49-0.46 (m, 2H).
I-59		505,4	2,12	11,09	(CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 3H), 3.38-3.19 (m, 3H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.53 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 9H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
I-60		491,4	2,83	10,49	(CD ₃ OD) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 5.45 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.74-2.48 (m, 7H), 2.20-1.67 (m, 10H), 1.30-1.18 (m, 10H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-61		449,4	2,16	7,85	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.54 (br, 1H), 3.50-3.25 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.21-1.95 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 8H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
I-62		434,4	1,33	8,27	(CDCl ₃) δ 8.39-8.38 (m, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.05-5.02 (m, 2H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.00-3.74 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 3H), 2.58-2.35 (m, 6H), 2.18-1.50 (m, 14H).
I-63		434,4	1,67	5,08	(CDCl ₃) δ 8.40-8.37 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 5.50-5.00 (m, 2H), 5.00-4.80 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 3H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.00-2.50 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.12-1.50 (m, 13H)
I-66		431,4	1,94	9,61	(CDCl ₃) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.51-0.46 (m, 2H).
I-67		509,3	2,22	7,32	CDCl ₃ δ 8.47 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.23-1.90 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.65-1.55

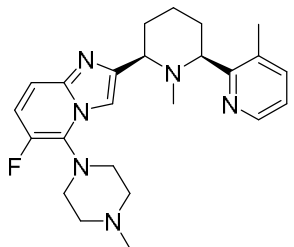
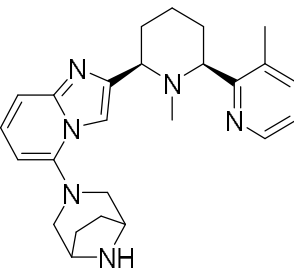
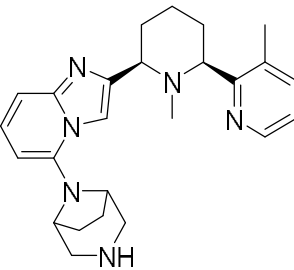
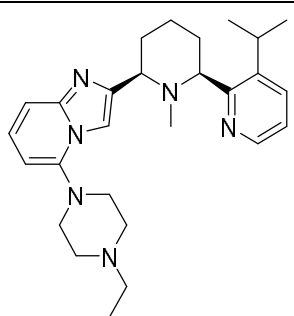
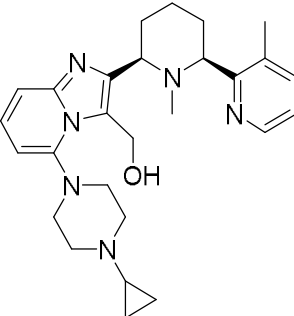
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
					(m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H).
I-68		431,4	2,28	8,44	(CD ₃ OD) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.28 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.29-3.17 (m, 4H), 3.07 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21-1.92 (m, 11H), 1.77-1.52 (m, 2H)
I-69		431,4	2,53	9,29	(CD ₃ OD) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.13 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 2.83 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.04-1.87 (m, 11H), 1.77-1.64 (m, 2H)
I-74		463,5	1,69	8,34	(CDCl ₃) δ 8.54 (brs, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.06 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-75		477,4	1,77	4,69	(CDCl ₃) δ 8.46-8.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.40-6.36 (m, 1H), 5.75 (brs, 1H), 5.23-5.21 (m, 1H), 3.56-3.23 (m, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 3H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.60-2.37 (m, 4H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
I-76		420,4	1,66	8,05	(CDCl ₃) δ 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (1H, s), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (brs, 2H), 3.57 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.44-2.41m, 6H), 2.03-1.87m, 4H), 1.73-1.59 (m, 5H).
I-77		431,4	1,81	6,33	(CDCl ₃) δ 8.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 3H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.68-1.47 (m, 2H).
I-78		433,3	1,60	6,04	(CDCl ₃) δ 8.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 4H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-79		431,4	1,76	8,82	(CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.99-1.94 (2H, m), 1.89 (s, 3H), 1.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 1H), 0.68-0.51 (m, 1H).
I-80		459,3	1,83	9,16	(CDCl ₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H).
I-81		475,3	1,84	9,14	(CDCl ₃) δ 8.65 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 3H).
I-82		425,3	1,78	8,85	(CDCl ₃) δ 8.61 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.16 (brs, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H).

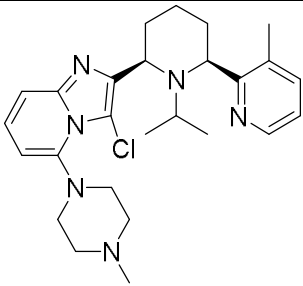
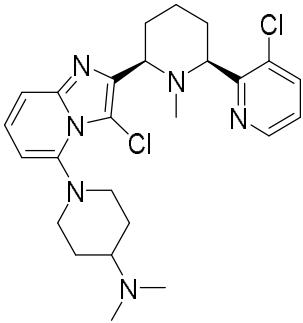
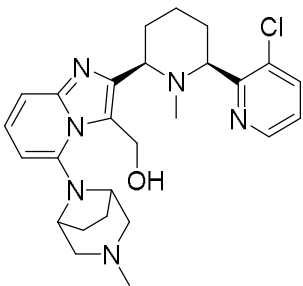
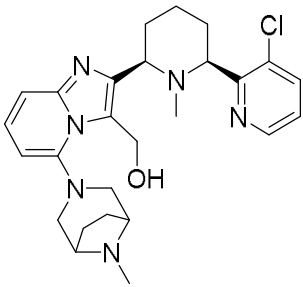
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-83		416,4	1,69	8,44	(CDCl ₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 1H), 2.71-2.39 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.16-1.90 (m, 4H), 1.81-1.68 (6H, m), 1.54-1.60 (m, 1H).
I-85		475,3	2,09	6,92	(CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 3H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.28-0.88 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.53-0.48 (m, 2H).
I-91		467,3	2,09	10,84	(CDCl ₃) δ 8.48 (brs, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 50.0 Hz, 2H), 3.30 (t, <i>J</i> = 22.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 5H), 2.87-2.84 (m, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.06 (brs, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 6H).
I-88		453,3	2,03	7,29	(CDCl ₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 7H), 2.24-2.06 (m, 3H), 1.82-1.77 (m, 4H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

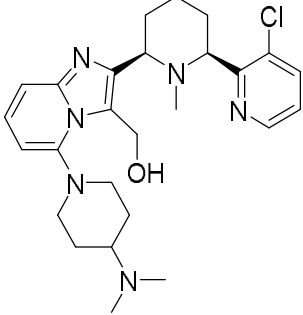
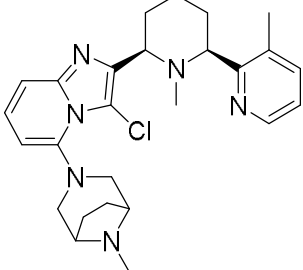
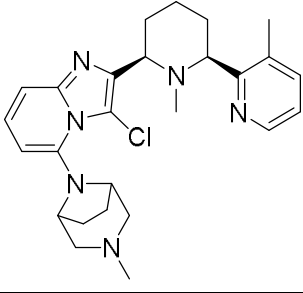
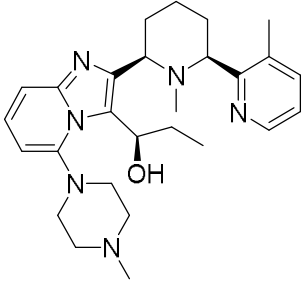
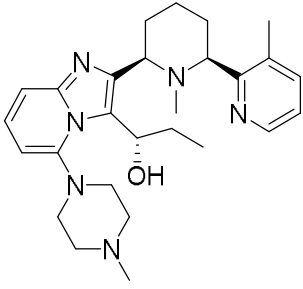
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-92		467,4	2,15	7,57	(CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.35-6.33 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 5H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.75-1.31 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
I-93		465,3	2,22	7,34	(CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.89-2.69 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.25-1.92 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H).
I-89		429,4	1,76	5,60	(CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.24 (m, 2H).
I-104		448,4	0,59	4,41	(CD ₃ OD) δ 8.45-8.27 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.00-2.40 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.20 (m, 19H).
I-105		448,4	0,57	4,31	(CD ₃ OD) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.23 (br, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.39-3.38 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.00-2.50 (m, 4H), 2.25-2.22 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.00-1.20 (m, 13H).

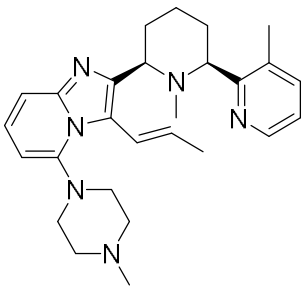
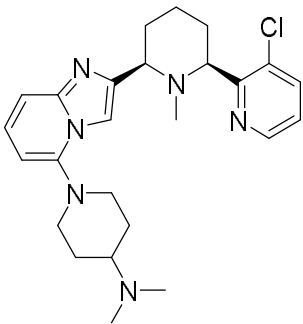
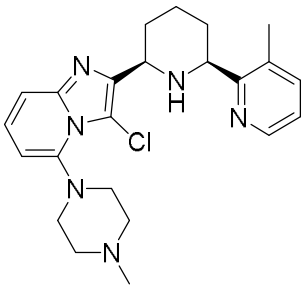
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-106		423,4	1,73	8,43	(CDCl ₃) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.90-4.30 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H).
I-109		417,4	2,01	4,89	(CD ₃ OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H).
I-110		417,4	2,00	5,61	(CDCl ₃) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.27 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.814-2.78 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.03-1.85 (m, 11H), 1.71-1.57 (m, 2H).
I-111		447,4	1,96	6,13	(CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.66 (m, 3H), 2.48 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 6H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
I-112		461,4	1,73	8,55	(CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.29 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.09 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.78 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 0.55-0.50 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H).

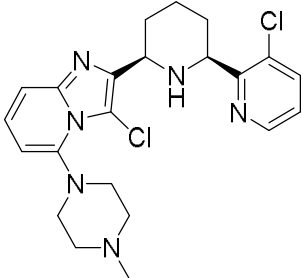
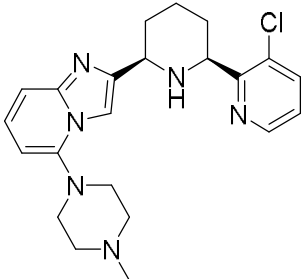
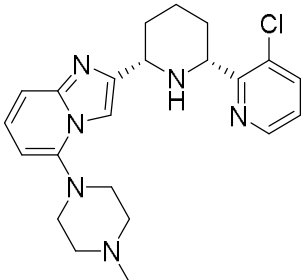
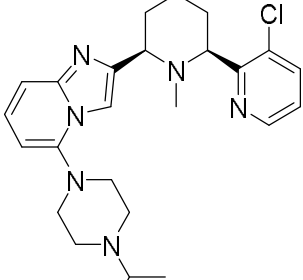
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-113		465,3	2,10	10,80	(CDCl ₃) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 2H), 2.07-1.82 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 2H)
I-114		467,3	1,81	4,97	(CDCl ₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.25-6.23 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 5H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 9H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 1H).
I-115		459,3	2,03	10,38	(CDCl ₃) δ 8.59 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.35 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 14.4, 2.8 Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 4H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.26 (s, 1H).
I-116		455,4	1,63	7,87	(CDCl ₃) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.25 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 11.2, Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.41 (3H, s), 2.19-1.93 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.82-1.80 (m, 2H).

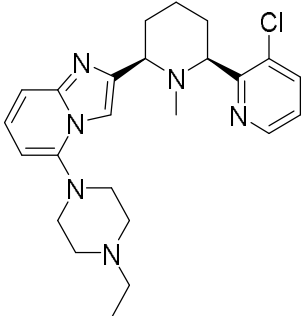
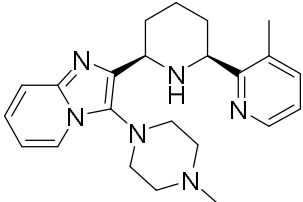
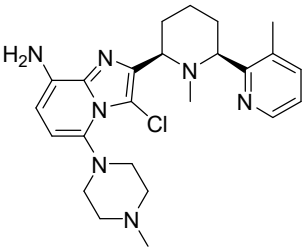
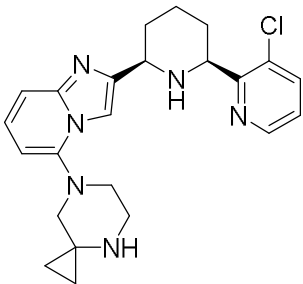
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-117		483,3	1,95	9,86	(CDCl ₃) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.66 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.26 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.02-2.87 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.22 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
I-119		493,3	2,05	10,51	(CDCl ₃) δ 8.88 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23-2.22 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 1H).
I-123		487,2	2,59	7,67	(CDCl ₃) δ 8.60-8.58 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.02-2.73 (m, 9H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 6H), 1.25 (brs, 6H).
I-125		473,2	2,45	11,75	(CDCl ₃) δ 8.51-8.50 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.50-2.36 (m, 4H), 2.23 (brs, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 3H).
I-126		433,4	2,27	8,52	(CDCl ₃) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.24-7.10 (m, 3H), 6.41 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.07 (br, 4H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 1.95-1.33 (m, 6H), 0.66 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

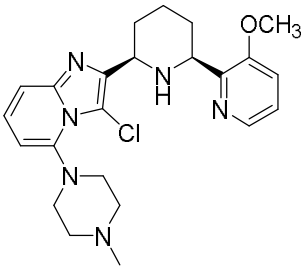
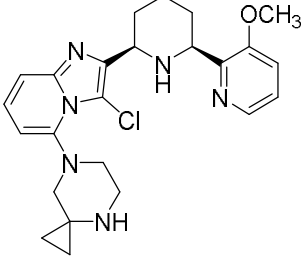
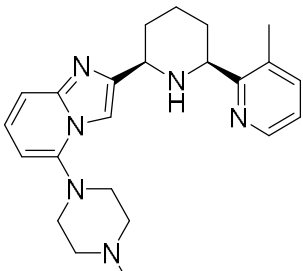
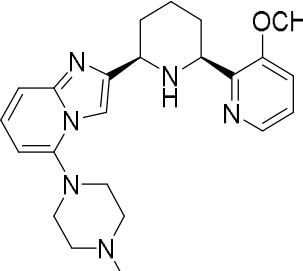
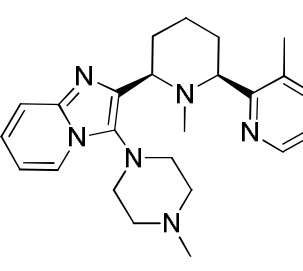
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-127		467,3	2,78	10,37	(CDCl ₃) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.19-6.96 (m, 2H), 6.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (br, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.64-2.45 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.09-1.65 (m, 6H), 0.68 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
I-132		487,2	1,90	5,79	(CDCl ₃) δ 8.59-8.58 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.90-1.82 (s, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H).
I-134		481,3	2,40	8,75	(CD ₃ OD): δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 2H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.77 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.63 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 4H), 1.91-1.69 (m, 2H).
I-135		481,4	2,19	7,89	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.58 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 4H), 2.99-2.97 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 2H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-136		483,3	1,56	7,67	(CDCl ₃) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 2H).
I-137		465,4	1,94	9,78	(CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.23-3.05 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 4H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H).
I-138		465,4	2,12	10,81	(CDCl ₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.52 (brs, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H).
I-139		463,4	1,61	8,03	(CDCl ₃) δ 8.59 (brs, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.51 (brs, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.62-2.40 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
I-140		464,3	1,66	5,65	(CDCl ₃) δ 8.55-8.10 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.32-3.18 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.80 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.63-2.42 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.00

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
					(d, <i>J</i> = 12.8Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.90-1.64 (4H, m), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).
I-141		445,4	1,95	6,39	(CDCl ₃) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.0, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.79-5.72 (m, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.8 Hz, 2H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 1.08, 2.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.86 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, <i>J</i> = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.48 (brs, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 3H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 3H).
I-142		453,3	1,66	8,49	(CDCl ₃) δ 8.61-8.60 (m, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.25-6.23 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 3H), 1.78-1.63 (m, 2H).
I-146		425,4	1,70	8,21	(CDCl ₃) δ 8.40 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.2Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8Hz, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 2H).

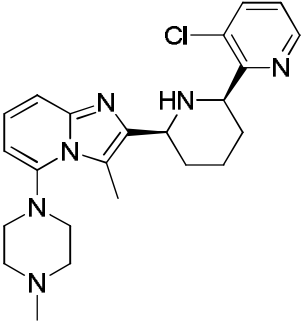
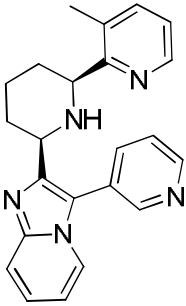
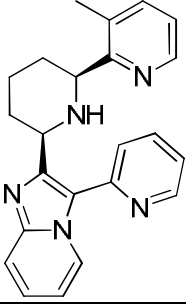
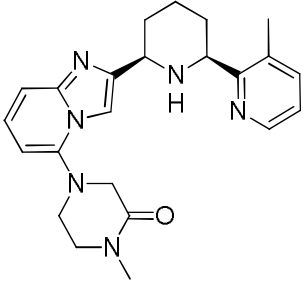
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-147		445,2	3,22	9,15	(CDCl ₃) δ 8.48 (dd, <i>J</i> = 4.0, 1.6, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.35 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 3H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 1H).
I-188		411,2	1,60	5,63	(CDCl ₃) δ 8.59-8.50 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H).
I-189		411,2	1,60	5,63	(CDCl ₃) δ 8.59-8.50 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H).
I-150		453,2	2,07	6,39	(CD ₃ OD): δ 8.51-8.50 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.38-6.36 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.11 (brs, 4H), 2.80-2.70 (m, 5H), 1.94-1.54 (m, 9H), 1.11-1.04 (m, 6H).

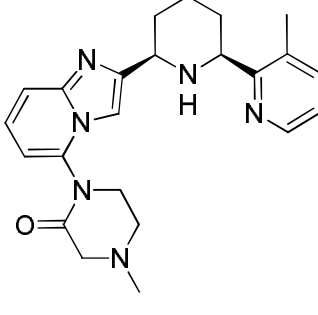
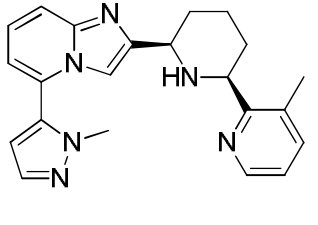
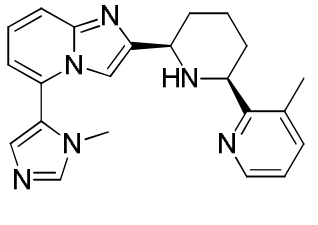
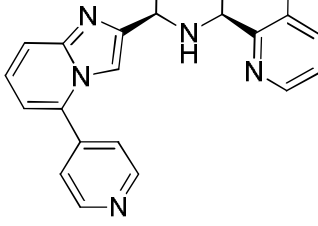
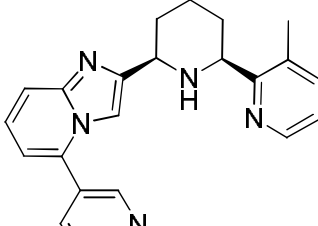
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-151		439,2	1,95	6,22	(CD ₃ OD): δ 8.62 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.24 (brs, 4H), 2.84 (brs, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.06-1.67 (m, 9H), 1.66-1.23 (m, 3H).
I-154		391,3	1,53	7,07	(CDCl ₃) δ 8.40 (dd, <i>J</i> = 4.4, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.43-3.11 (m, 4H), 3.10-2.72 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 2H).
I-164		454,4	1,89	9,55	(CDCl ₃) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.30-6.24 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.45-3.31 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.16-2.80 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 3H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H).
I-166		423,2	1,58	7,40	(CDCl ₃) δ 8.50 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.23 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.03 (dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 1H), 0.76 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 0.66 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H).

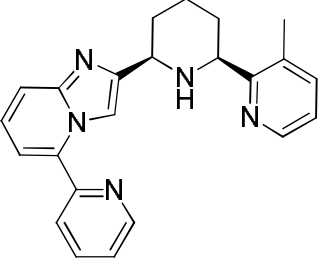
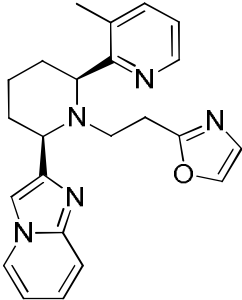
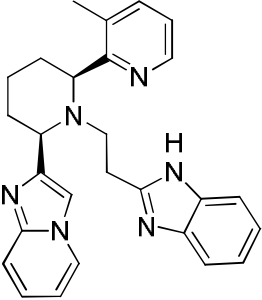
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-173		441,3	1,68	8,09	(CDCl ₃) δ 8.16 (dd, <i>J</i> = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 4.85 (dd, <i>J</i> = 3.6, 3.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.12 (m, 6H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.97-2.26 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.93-1.61 (m, 2H).
I-175		453,3	2,20	7,80	(CDCl ₃) δ 8.15 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.31-6.27 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.44-3.20 (m, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 5H), 1.65-1.59 (m, 2H), 0.76-0.63 (m, 3H), 0.57-0.47 (m, 1H).
I-187		391,4	1,51	6,95	(CDCl ₃) δ 8.43 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H).
I-191		407,1	1,08	6,85	(CDCl ₃) δ 8.18 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (s, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 1H).
I-152		405,3	1,20	7,20	(CDCl ₃) 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 3.79-3.55 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 3.12-2.91 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H).

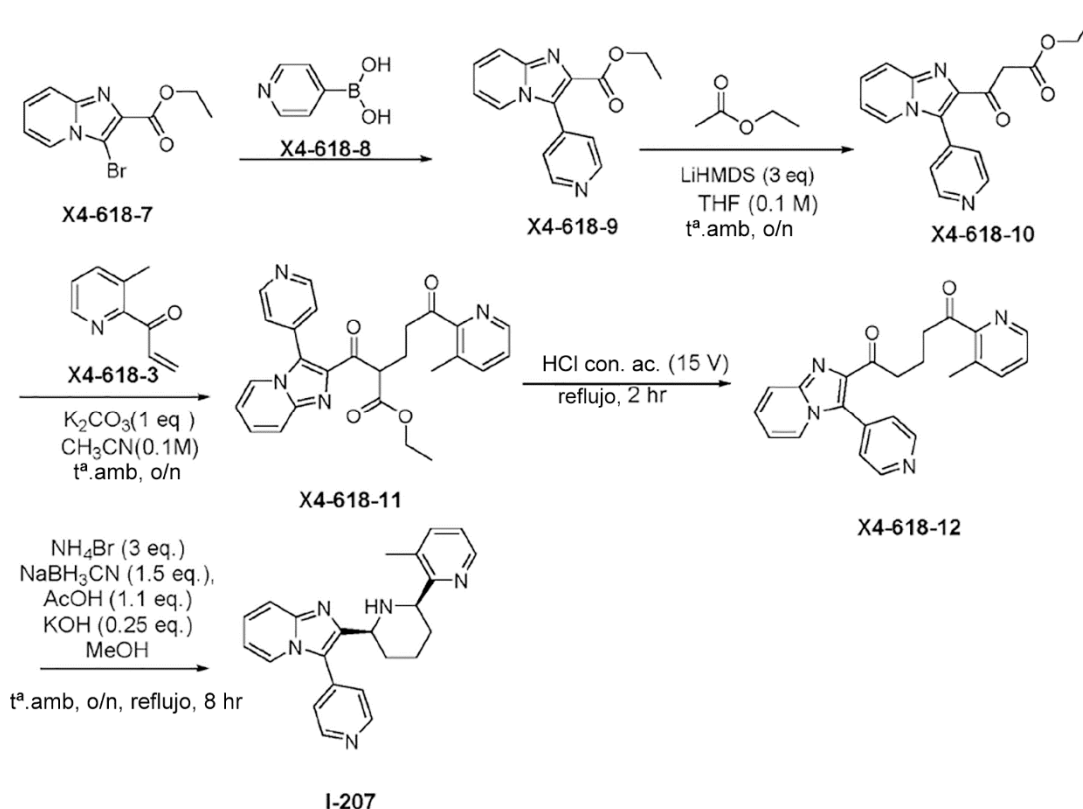
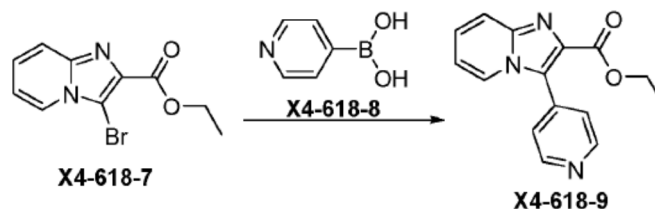
Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-156		417,4	2,14	7,59	(CDCl ₃) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.08 (brs, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.72-1.58 (m, 3H), 0.79-0.65 (m, 4H).
I-159		437,3	2,30	7,20	(CDCl ₃) δ 8.61 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.07 (brs, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.86-1.61 (m, 3H), 0.78-0.64 (m, 4H).
I-160		437,3	2,25	8,00	(CDCl ₃) δ 8.49-8.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8, 7.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 2.92 (brs, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.26 (brs, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.60-0.57 (m, 2H).
I-167		457,3	1,77	8,67	(CDCl ₃) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.33 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.34 (dd, <i>J</i> = 39.2, 11.2 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.13-1.88 (m, 3H), 1.54-1.26 (m, 3H), 0.74-0.49 (m, 4H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-172		419,3	1,91	6,72	(CDCl ₃) δ 8.18 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.08 (brs, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 6H), 0.73-0.72 (m, 2H), 0.65-0.63 (m, 2H).
I-186		417,3	2,15	7,74	(CDCl ₃) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.50 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H).
I-190		403,4	1,53	6,82	(CDCl ₃) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.41-2.22 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.67-0.65 (m, 2H).
I-192		405,2	2,19	7,50	(CDCl ₃) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 8H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.82-1.81 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-193		425,2	2,05	8,29	(DMSO-d ₆) δ 8.54 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 5H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 1H).
I-208		370,4	1,54	7,21	(CDCl ₃) δ 8.74 (dd, <i>J</i> = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).
I-209		370,4	1,65	7,87	(CDCl ₃) δ 9.11 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.80 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 3H), 1.95-1.68 (m, 4H).
I-210		405,4	1,40	6,39	(CDCl ₃) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.27-6.26 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-211		405,4	1,35	6,08	(CDCl ₃) δ 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 6H), 2.30-2.10 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 3H).
I-212		373,4	1,52	7,14	(CDCl ₃) δ 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H).
I-213		373,4	1,40	6,35	(CDCl ₃) δ 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H).
I-214		370,2	1,48	6,94	(CDCl ₃) δ 8.81 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H).
I-215		370,2	1,50	7,00	(CDCl ₃) δ 8.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H).

Compuesto No.	Estructura química	M+1	Rt (Min) (LCMS)	Rt (Min) (HPLC)	¹ H RMN (400 MHz)
I-216		370,3	1,32	5,41	(CDCl ₃) δ 8.80-8.78 (m, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H).
I-217		388,3	1,63	7,90	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.42-8.39 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.13 (dd, J = 11.2, 2.80 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.81-1.66 (m, 2H).
I-218		437,3	1,65	8,17	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.81-1.68 (m, 2H).

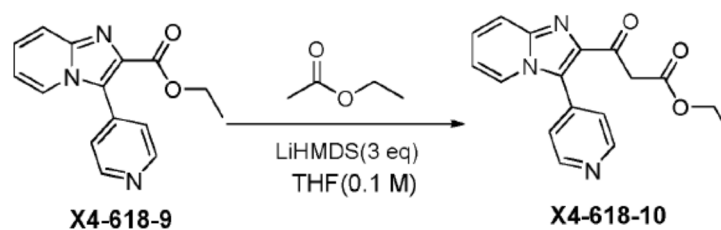
Ejemplo 27: Síntesis de I-207**Esquema sintético para I-207****La síntesis de X4-618-9**

5

A una solución de X4-618-7 (2,0 g, 7,4 mmol), X4-618-8 (1,4 g, 11,3 mmol), Cs_2CO_3 (4,8 g, 14,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano/ H_2O (40 ml/8 ml) se añadieron $(Cy)_3P$ (416,1 mg, 1,5 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (606,2 mg, 0,7 mmol) en una atmósfera de N_2 . Después la solución se agitó a 95°C durante la noche y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar X4-618-9 (1,0 g, rendimiento: 50%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 10% [CH_3CN] al 5% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 95% [CH_3CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH_4HCO_3 10 mM] y el 10% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 88,73%. Rt = 0,78 min; MS Calculada: 267,3; MS determinada: 268,2 $[M+H]^+$.

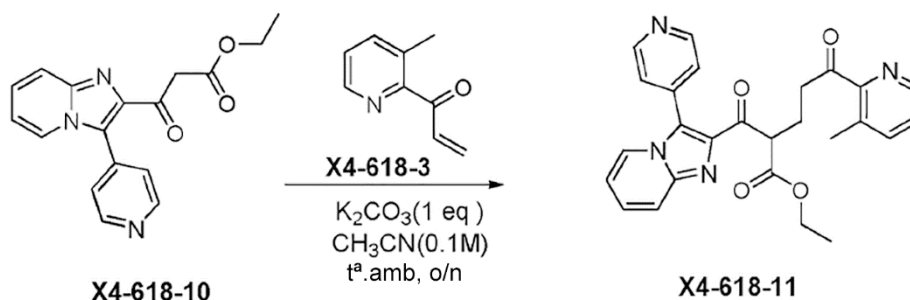
La síntesis de X4-618-10

20



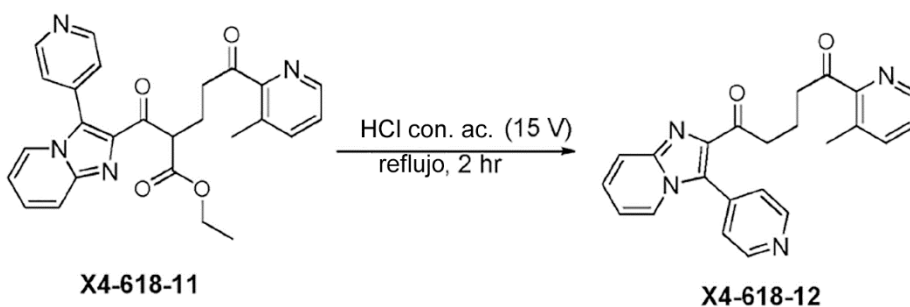
A una solución de X4-618-9 (300 mg, 1,1 mmol), acetato de etilo (593,3 mg, 6,7 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiHMDS (1 M en THF, 3,4 ml, 3,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con solución de HCl 2 M (50 ml) y se lavó con MTBE (3 x 10 ml). Después el pH se ajustó a 9 con NaOH al 40% (ac.) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para dar el crudo de X4-619-10 (300 mg, rendimiento: 86%) como aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 90,84%. Rt = 0,87 min; MS Calculada: 309,3; MS determinada: 310,2 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-618-11



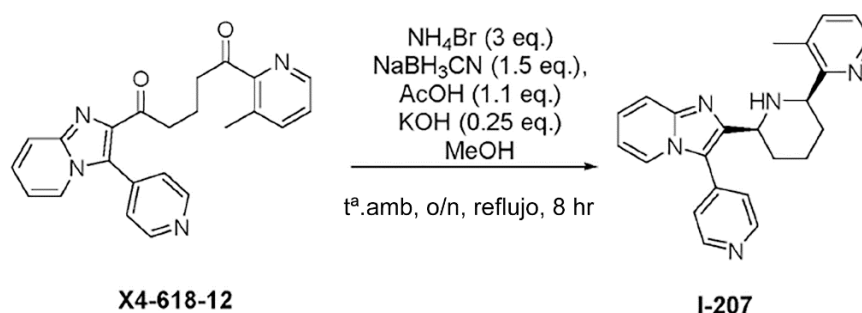
A una solución de X4-618-10 (200 mg, 0,6 mmol), K₂CO₃ (82,8 mg, 0,6 mmol) en CH₃CN (10 ml) con protección de Ar se añadió X4-618-3 (147 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se echó en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para dar el crudo de X4-619-11 (90 mg, rendimiento: 30%) como aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 75,81%. Rt = 1,04 min; MS Calculada: 456,3; MS determinada: 457,2 [M+H]⁺.

La síntesis de X4-618-12



A una solución de X4-618-11 (90 mg, 0,2 mmol) en solución de HCl conc. (2 ml) se agitó a 100°C durante 2 h. Después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (10 ml), se neutralizó con NaOH ac. al 20% para ajustar a pH > 9, y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para dar el crudo de X4-619-12 (70 mg, rendimiento: 92%) como semisólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] al 5% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 95% [CH₃CN] en 0,5 min, después en esta condición durante 1,5 min, por último, cambiado al 90% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 10% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,5 min); pureza: 78,25%. Rt = 0,96 min; MS Calculada: 384,3; MS determinada: 385,2 [M+H]⁺.

La síntesis de I-207



A una solución de X4-618-12 (70 mg, 0,2 mmol), NH₄Br (53,5 mg, 0,55 mmol), AcOH (12,0 mg, 0,2 mmol), KOH (2,5 mg, 0,05 mmol) y NaBH₃CN (17,2 mg, 0,3 mmol) en CH₃OH anhidro (5 ml) con protección de Ar se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se calentó a reflujo durante 8 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con 10 ml de H₂O, se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep para dar I-207 (20 mg, rendimiento: 30%) como un sólido blancuzco. LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 2,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 1,6 min, después en esta condición durante 1,4 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min); pureza: 100,00%. Rt = 1,53 min; MS Calculada: 369,3; MS determinada: 370,2 [M+H]⁺. HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 μm), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, fase móvil: del 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] al 0% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 100% [CH₃CN] en 10 min, después en esta condición durante 5 min, por último, cambiado al 95% [agua + NH₄HCO₃ 10 mM] y el 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 5 min); pureza: 95,73%. Rt = 7,12 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 5H).

Ejemplo 28: Ensayo de cribado REGA

Ensayo de movilización de calcio intracelular inducido por CXCL-12

La movilización de calcio intracelular inducida por quimioquinas o péptidos derivados de quimioquinas se evaluó usando una sonda fluorescente sensible a calcio y un sistema FLIPR. Se sembraron células de la línea celular U87 transfectada con CXCR-4 (U87.CXCR4) en placas de 96 pocillos de pared negra cubiertas con gelatina a 20.000 células por pocillo y se incubó durante 12 horas. Las células se cargaron después con la sonda de calcio fluorescente Fluo-2-acetoximetilo a concentración final de 4 μM en tampón de ensayo (solución de sales equilibrada de Hank con tampón HEPES 20 mM y seroalbúmina bovina al 0,2%, pH 7,4) durante 45 min a 37°C. La movilización de calcio intracelular inducida por CXCL-12 (25-50 ng/ml) se midió después a 37°C siguiendo la fluorescencia como función del tiempo en todos los pocillos simultáneamente usando un lector de placas de imagenología fluorimétrica (FLIPR Tetra, Molecular Devices). Los compuestos de prueba se añadieron 15 minutos antes de la adición de CXCL12 y se siguieron para ver si los compuestos inducían señales por si mismos (propiedades agonistas).

Ensayo de inhibición de unión de quimioquinas (CXCL12-AF647)

Se lavaron células Jurkat que expresan CXCR4 una vez con tampón de ensayo (solución de sales equilibrada de Hank con tampón HEPES 20 mM y seroalbúmina bovina al 0,2%, pH 7,4) y después se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente con los compuestos de prueba diluidos en tampón de ensayo a concentraciones dependiente de la dosis. Posteriormente, se añadió CXCL12-AF647 (25 ng/ml) a las células incubadas con los compuestos. Las células se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Después de ello, las células se lavaron dos veces en tampón de ensayo, se fijaron en paraformaldehído al 1% en PBS, y se analizaron en el canal FL4 de un citómetro de flujo FACSCalibur equipado con un láser de diodo rojo de 635 nm (Becton Dickinson, San José, CA, EE UU).

Los porcentajes de inhibición de unión de CXCL12-AF647 se calcularon según la fórmula: $[1 - ((IFM - IFM_{NC}) / (IFM_{PC} - IFM_{NC}))] \times 100$ donde IFM es la intensidad de fluorescencia media de las células incubadas con CXCL12-AF647 en presencia del inhibidor, IFM_{NC} es la intensidad de fluorescencia media medida en el control negativo (es decir, autofluorescencia de células sin marcar), e IFM_{PC} es la intensidad de fluorescencia media medida en el control positivo (es decir, células expuestas a CXCL12-AF647 solo).

Resultados del ensayo

La tabla 3 muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en los ensayos descritos anteriormente. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la tabla 1. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una Cl_{50} de 0,01 a 100 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una Cl_{50} de > 100 nm a < 1 μ M; y los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una Cl_{50} de 1 μ M o mayor.

Tabla 3. Inhibición de la señalización de Ca^{2+} e inhibición de la unión de CXCL12

Compuesto #	Cl_{50} CXCL-12 flujo de Ca^{2+} en U87.CXCR4+ (nM)	Cl_{50} de unión de CXCL-12 a Jurkat (nM)
I-1	A	A
I-2	B	B
I-3	A	A
I-4	A	A
I-5	B	A
I-6	A	B
I-7	C	B
I-8	A	A
I-9	A	A
I-10	A	A
I-11	A	A
I-12	A	A
I-13	A	A
I-14	B	B
I-15	A	A
I-16	A	A
I-17	A	A
I-18	A	A
I-19	A	A
I-20	B	A
I-21	A	A
I-25	A	A
I-26	B	A
I-27	A	A
I-28	B	A
I-29	B	A
I-34	A	A
I-37	A	A
I-38	A	A
I-39	B	A
I-40	A	A
I-45	C	B
I-46	A	A
I-47	A	A
I-48	B	A
I-49	A	A
I-50	A	A
I-51	B	A
I-52	C	B
I-53	B	A
I-54	A	A
I-55	C	A
I-56	A	A
I-57	A	A
I-58	C	B
I-59	C	B
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	C	B
I-63	B	A
I-66	B	A
I-67	B	A

ES 2 870 920 T3

Compuesto #	CI ₅₀ CXCL-12 flujo de Ca ²⁺ en U87.CXCR4+ (nM)	CI ₅₀ de unión de CXCL-12 a Jurkat (nM)
I-68	A	A
I-69	A	A
I-73	C	B
I-74	C	B
I-75	C	B
I-76	A	A
I-77	A	A
I-78	A	A
I-79	A	A
I-80	B	A
I-81	B	A
I-82	A	A
I-83	B	A
I-85	A	A
I-86	A	A
I-87	A	A
I-88	A	A
I-89	A	A
I-91	C	B
I-92	A	A
I-93	B	A
I-104	B	A
I-105	C	B
I-106	A	A
I-109	B	A
I-110	A	A
I-111	C	B
I-112	B	A
I-113	A	A
I-114	A	A
I-115	A	A
I-116	A	A
I-117	A	A
I-119	C	A
I-123	C	A
I-125	B	A
I-126	A	A
I-127	A	A
I-132	B	A
I-134	A	A
I-135	A	A
I-136	A	A
I-137	B	A
I-138	A	A
I-139	B	A
I-140	A	A
I-141	B	A
I-142	A	A
I-146	B	A
I-147	B	A
I-149	A	A
I-150	C	A
I-151	B	A
I-152	A	A
I-154	C	B
I-156	A	A
I-159	A	A
I-160	C	B
I-164	A	A

Compuesto #	CI ₅₀ CXCL-12 flujo de Ca ²⁺ en U87.CXCR4+ (nM)	CI ₅₀ de unión de CXCL-12 a Jurkat (nM)
I-166	C	B
I-167	C	B
I-172	C	C
I-173	C	B
I-175	C	C
I-179	A	A
I-180	A	A
I-181	A	A
I-182	C	A
I-186	A	A
I-187	A	A
I-188	A	A
I-189	B	A
I-190	C	B
I-191	B	A
I-192	A	A
I-193	A	A
I-207	C	C
I-208	C	C
I-209	-	C
I-210	C	C
I-211	C	B
I-212	C	C
I-213	C	C
I-214	C	C
I-215	C	C
I-216	C	C
I-219	C	C

Ejemplo 28: Ensayo de permeabilidad de Caco-2

Procedimiento de ensayo

5 El fin de este ensayo era evaluar el potencial de absorción intestinal de candidatos a fármacos usando líneas celulares Caco-2.

Procedimiento experimental

- 10
- 1. Precalear.** Precalear tampón HBSS en un baño de agua a 37°C
 - 2. Sonicar.** Tomar los compuestos de -20°C, sonicar durante unos pocos minutos (no menos de 1 minuto)
 - 3. Preparación de soluciones**

15 Tampón de soluciones donantes:

Para la dirección A hacia B:

20 Tampón HBSS con DMSO al 0,3% y LY 5 µM: añadir 150 µl de DMSO y 50 µl de LY (5 mM) a 50 ml de tampón HBSS (pH 7,4).
Tampón HBSS con DMSO al 0,1% y LY 5 µM: añadir 50 µl de DMSO y 50 µl de LY (5 mM) a 50 ml de tampón HBSS (pH 7,4).

Para la dirección B hacia A:

25 Tampón HBSS con DMSO al 0,3%: añadir 150 µl de DMSO a 50 ml de tampón HBSS (pH 7,4).
Tampón HBSS con DMSO al 0,1%: añadir 50 µl de DMSO a 50 ml de tampón HBSS (pH 7,4).

Tampón de soluciones receptoras:

30 Para la dirección A hacia B:

Preparar tampón HBSS con DMSO al 0,4%: añadir 200 µl de DMSO a 50 ml de tampón HBSS (pH 7,4).

Para la dirección B hacia A:

5 Preparar tampón HBSS con DMSO al 0,4% y LY 5 µM: añadir 2000 µl de DMSO y 50 µl de LY (5 mM) a 50 ml de tampón HBSS (pH 7,4).

Tabla 4. Preparación de soluciones de prueba

Compuesto	Solución madre	(en DMSO)		Tampón apical	tampón basolateral	Concentración final de DMSO
		Cpto. de prueba	Verapamilo			
Eritromicina + Metoprolol + Atenolol	solución de dosis A a B	10 mM 3 µL	--	0.1% DMSO HBSS + LY 3 mL	-	0.4%
	solución receptora A a B	--	--	--	0.4% DMSO HBSS	0.4%
	solución de dosis B a A	10 mM 3 µL	--	--	0.1% DMSO HBSS 3 mL	0.4%
	solución receptora B a A	--	--	0.4% DMSO HBSS + LY	--	0.4%
	solución de dosis A a B	10 mM 3 µL	--	0.3% DMSO HBSS + LY 3 mL	--	0.4%
	solución receptora A a B	--	--	--	0.4% DMSO HBSS	0.4%
Cptos	solución de dosis B a A	10 mM 3 µL	--	--	0.3% DMSO HBSS 3 mL	0.4%
	solución receptora B a A	--	--	0.4% DMSO HBSS + LY	--	0.4%

- 10
4. **Medir TEER.** Sacar la placa de cultivo celular fuera del incubador, lavar las monocapas de células con tampón HBSS, y después medir los valores TEER a temperatura ambiente.
 5. **Centrifugar.** Centrifugar la solución de compuesto (de la etapa 3) a 4000 rpm durante 5 min antes de cargar a las cámaras donantes.

6. Dosificar. Añadir solución en base a los volúmenes enumerados en la siguiente tabla (asegurarse de tomar 100 µl extra de la muestra donante para T0 como reserva).

Tabla 5: Parámetros de dosificación

Position	Dirección de transporte	Volumen añadido	Volumen final
Apical	A--B (Cámara donante)	600 µl de solución de dosificación de A hacia B (100 µl para medida de LY y 100 µl para reserva)	400 µl
Basolateral	A--B (Cámara receptora)	800 µl de HBSS con DMSO al 0,4%	800 µl
Basolateral	B--A (Cámara donante)	900 µl de solución de dosificación de B hacia A (100 µl para reserva)	800 µl
Apical	B--A (Cámara receptora)	500 µl de HBSS con DMSO al 0,4% + LY (100 µl para medida de LY)	400 µl

7. Muestras LYT0 apicales. Para determinar la concentración de LY en la cámara apical, tomar muestra de 100 µl de las cámaras apicales en una placa opaca para LYT0.

8. Precalear. Precalear las placas apicales y basolaterales a 37°C durante aproximadamente 5 min, después empezar el transporte colocando la placa apical sobre la placa basolateral.

9. Incubación. Mantener las placas en el incubador a 37°C durante 90 min.

10. Preparación de la curva patrón

Preparar solución 20x:

Para solución de compuesto 300 µM, añadir 6 µl de solución madre del compuesto a 192 µl de MeOH/H₂O (1:1).

Preparar solución de trabajo en MeOH/H₂O (1:1)

Tabla 6: Soluciones para la preparación de curva patrón

Solución de compuesto (µM)	Solución(µL)	MeOH/H ₂ O (µL)		Solución final (µM)
300	100	400	→	60
60	100	200	→	20
20	100	400	→	4
4	100	400	→	0.8
0.8	100	300	→	0.2
0.2	100	100	→	0.1

Preparar solución 1 x:

3 µl (20x) + 57 µl de HBSS con DMSO al 0,4% + 60 µl ACN con IS (osalmida o imipramina) ---120 µl (1x)

11. Terminación del transporte. Separar la placa apical de la placa basolateral después de 90 min de incubación.

12. Medir LY. Tomar muestra de 100 µl de la placa basolateral a una placa opaca como LYT90.

13. Medir concentraciones de LY para LYT0 y LYT90 por fluorímetro (a excitación de 485 nm/emisión de 535 nm).

14. Preparación de muestras para LC-MS/MS. Muestras donantes (diluidas 1:10): 6 µl de muestra donante + 54 µl de HBSS con DMSO al 0,4% + 60 µl ACN con IS (osalmida o imipramina)

Muestra receptora: 60 µl de muestra receptora + 60 µl ACN con IS (osalmida o imipramina)

Tabla 7: Condiciones bioanalíticas

Método de detección	LC-MS/MS-014(API4000)
Matriz	HBSS
Estándar(es) internos	Osalmida o Imipramina
Condiciones de MS	Ion Positivo, ESI
Fase móvil	A: H ₂ O - FA al 0,025% -NH ₄ OAC 1mM B: MeOH - FA al 0,025% -M NH ₄ OAC 1m
Columna	Ultimate-XB-C18 (2,1×50 mm, 5 µm)

Condiciones de LC	0,60 ml/min				
	Time (min)	Bomba B (%)			
	0,2	2			
	0,4	98			
	1,40	98			
	1,41	2			
	2,50	stop			
Detección & Tiempo de retención (RT)	compuesto	Intervalos de masa de analitos (Da)	RT de analitos (min)	Intervalos de masa de IS (Da)	RT de IS (min)
	Eritromicina	734,300/158,000 Da	0,90	281,100/193,100 Da	0,91
	Metoprolol	268,100/133,100 Da	0,85	281,100/193,100 Da	0,91
	Atenolol	267,000/145,100 Da	0,78	281,100/193,100 Da	0,91
	I-11	435,299/417,186 Da	0,85	281,100/193,100 Da	1,00
	I-17	484,474/270,000 Da	0,87	281,100/193,100 Da	1,00
	I-13	419,231/175,097 Da	0,85	281,100/193,100 Da	1,00
	I-14	473,400/175,104 Da	1,01	281,100/193,100 Da	1,01
	I-15	433,163/144,300 Da	0,86	281,100/193,100 Da	1,02
I-16	449,400/157,028 Da	1,25	230,100/121,200 Da	1,36	

Resultados

Detalles del estudio: Concentración de prueba 10 µM

5 Compuestos de referencia: eritromicina, metoprolol, atenolol, amarillo lucifer

Sistemas de prueba: Caco-2/solución HBSS

Condiciones de incubación: 0, 90 min a 37°C

Tamaño de la muestra: duplicados (n = 2)

Método bioanalítico: LC-MS/MS.

10

Cálculos:

Resistencia eléctrica transepitelial (TEER) = (resistencia de la muestra – resistencia del blanco) x área de membrana efectiva

15

Permeabilidad de lucifer amarillo: $Pap = (VA / (\text{área} \times \text{tiempo})) \times ([RFU]_{\text{aceptor}} - [RFU]_{\text{blanco}}) / (([RFU]_{\text{inicial, donante}} - [RFU]_{\text{blanco}}) \times \text{factor de dilución}) \times 100$

20

Permeabilidad del fármaco: $Pap = (VA / (\text{área} \times \text{tiempo})) \times ([\text{fármaco}]_{\text{aceptor}} / (([\text{fármaco}]_{\text{inicial, donante}}) \times \text{factor de dilución}))$

donde VA es el volumen en el pocillo aceptor, área es el área de superficie de la membrana y tiempo es el tiempo de transporte total en segundos.

25

Para placas de cultivo celular Millicell-24: área de superficie de la membrana = 0,7 cm², VA = 0,8 ml (A hacia B) o 0,4 ml (B hacia A)

Resultados

30

El valor TEER de monocapas de Caco-2 de pocillos aleatoriamente seleccionados fue 357 ± 29 Ω · cm² (media ± DE). Nota: Se usa monocapa celular si el valor TEER > Ω · cm².

Comentarios:

35

1. Los valores de Pap se calcularon basados en concentraciones calculadas.

2. La mayoría de las monocapas de Caco-2 aplicadas en este ensayo mostraron uniones estrechas intactas indicado por valores TEER y baja permeabilidad para amarillo lucifer, una baja permeabilidad control (datos no mostrados).

40

3. Metoprolol, un control de alta permeabilidad, mostró permeabilidad tanto de A hacia B como de B hacia A > 10 x 10⁻⁶ cm/s en células Caco-2. Atenolol, un control poco permeable, mostró permeabilidad tanto de A hacia B como de B hacia A menor de 5x10⁻⁶ cm/s en células Caco-2. Eritromicina, un sustrato de eflujo, dio una proporción de eflujo mayor de 116,11 en células Caco-2.

4. Como se resume en la tabla 8, los compuestos que muestran permeabilidad $<5 \times 10^{-6}$ cm/s sugieren baja permeabilidad; los compuestos que muestran permeabilidad de 5 a 10×10^{-6} cm/s sugieren permeabilidad moderada en la dirección de A hacia B; los compuestos que muestran permeabilidad $>10 \times 10^{-6}$ cm/s sugieren alta permeabilidad.

5 Los resultados de permeabilidad se muestran en la tabla 8 para compuestos seleccionados de la invención. Los números de compuesto se corresponden con los números de compuesto en la tabla 1. Los compuestos que tienen una proporción designada como "A" proporcionaron una proporción de 0,1 a 10; los compuestos que tienen una proporción designada como "B" proporcionaron una proporción de >10 a <30 ; y los compuestos que tienen una proporción designada como "C" proporcionaron una proporción de 30 o mayor.

10

Tabla 8: Permeabilidad en Caco-Pap para compuestos seleccionados

Compuesto #	Caco-Pap (A-B) (10^{-6} cm/s)	Caco-Pap (B-A) (10^{-6} cm/s)	Proporción de eflujo (PB-A/PA-B)
I-1	A	B	A
I-3	A	A	A
I-4	A	B	C
I-6	B	B	A
I-9	B	B	A
I-11	A	B	A
I-12	A	B	A
I-13	A	B	A
I-14	B	B	A
I-15	A	B	A
I-16	B	B	A
I-17	A	A	A
I-18	A	A	A
I-19	A	A	A
I-20	A	A	A
I-21	A	B	A
I-25	A	B	C
I-27	A	A	B
I-28	A	B	C
I-29	A	B	A
I-34	B	A	A
I-37	A	B	A
I-38	A	C	C
I-39	A	C	B
I-40	A	C	C
I-45	A	A	A
I-46	A	A	A
I-47	A	A	A
I-48	A	B	A
I-49	A	B	A
I-50	A	B	B
I-51	A	B	A
I-52	A	C	B
I-53	A	B	A
I-54	A	A	C
I-55	A	A	A
I-56	A	B	A
I-57	A	B	A
I-58	B	B	A
I-60	A	B	A
I-61	A	B	A
I-62	A	B	C
I-63	A	B	B
I-66	B	B	A

Compuesto #	Caco-Pap (A-B) (10 ⁻⁶ cm/s)	Caco-Pap (B-A) (10 ⁻⁶ cm/s)	Proporción de eflujo (PB-A/PA-B)
I-67	A	A	A
I-68	A	B	B
I-69	A	B	A
I-73	B	B	A
I-75	A	B	A
I-76	A	B	B
I-77	B	C	A
I-78	A	B	C
I-79	A	B	A
I-80	A	A	A
I-81	B	B	A
I-82	A	B	A
I-83	A	B	B
I-85	A	B	A
I-86	A	B	B
I-87	A	B	B
I-88	A	A	A
I-89	A	A	A
I-91	A	A	A
I-92	A	A	A
I-93	B	A	A
I-104	A	B	C
I-105	A	B	C
I-106	A	B	A
I-109	A	B	C
I-110	A	B	C
I-111	A	A	A
I-112	B	B	A
I-113	A	A	A
I-114	A	A	A
I-115	A	A	A
I-116	A	B	A
I-117	B	B	A
I-123	A	A	A
I-125	A	A	A
I-126	A	B	B
I-127	A	A	A
I-132	A	A	A
I-134	B	B	A
I-135	A	B	A
I-136	A	B	B
I-137	A	A	A
I-138	B	B	A
I-139	A	C	C
I-140	A	B	A
I-141	A	B	A
I-142	A	B	A
I-146	B	B	A
I-147	B	B	A
I-149	B	B	A
I-150	A	B	A
I-151	B	B	A
I-152	A	B	A
I-154	A	B	A

Compuesto #	Caco-Pap (A-B) (10 ⁻⁶ cm/s)	Caco-Pap (B-A) (10 ⁻⁶ cm/s)	Proporción de eflujo (PB-A/PA-B)
I-156	A	B	A
I-159	B	B	A
I-160	B	B	A
I-164	B	B	A
I-166	B	B	A
I-167	A	A	A
I-172	A	C	C
I-173	A	B	A
I-175	A	B	A
I-179	A	B	A
I-180	B	B	A
I-181	A	B	A
I-182	B	B	A
I-186	A	B	A
I-187	A	B	A
I-188	B	B	A
I-189	B	B	A
I-190	A	C	B
I-191	A	C	B
I-192	A	B	A
I-193	B	B	A
I-207	B	C	A
I-208	B	B	A
I-210	A	B	C

Ejemplo 29: Farmacocinética y experimento de penetración cerebral para determinar las concentraciones en cerebro y plasma de compuestos después de administración IV a ratones CD1 macho o ratas SD macho

5 Estudio en ratón

Resumen en vida: El diseño del estudio (9 animales) consistía en la administración del fármaco (IV: 3 mg/kg (5 ml/kg) a través de inyección en la vena de la cola) y recoger muestras en la extracción de sangre terminal para plasma y cerebro a 0,083, 0,5 y 1 h. La recogida de sangre se realizó como sigue: el animal se sujetó manualmente y se recogieron aproximadamente 150 µl de sangre/punto de tiempo en un tubo con EDTA dipotásico a través de punción retro-orbital con anestesia con isoflurano. La muestra de sangre se puso en hielo y se centrifugó para obtener una muestra de plasma (2000 g, 5 min a 4°C) a los 15 minutos. La recogida de cerebro se realizó como sigue: se hizo una incisión en la línea media en el cuero cabelludo del animal y la piel se retiró. Usando cuchillas y pinzas incisivas de hueso pequeñas, se retiró el cráneo sobre el cerebro. El cerebro se retiró usando una espátula y el cerebro se enjuagó con solución salina fría. El cerebro se colocó en tubos con tapones de rosca, y los tubos se almacenaron a -70°C hasta el análisis. La solución de dosis IV se preparó en tampón citrato 50 mM (pH 4,0) a 0,6 mg/ml.

Preparación de muestras de plasma: Una alícuota de 30 µl de muestra se añadió a 150 µl de MeCN que contenía IS (dexametasona) 50 ng/ml. La mezcla se agitó en el vórtex durante 5 min y se centrifugó a 14.000 rpm durante 5 min. Una alícuota de 5 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

Preparación de muestras de cerebro: Una alícuota de 30 µl de muestra de homogenizado de cerebro (cerebro:PBS = 1:3, p/v) se añadió a 150 µl de IS (dexametasona, 50 ng/ml) en ACN. La mezcla se agitó en el vórtex durante 5 min y se centrifugó a 14.000 rpm durante 5 min. Una alícuota de 5 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

Método analítico: El análisis de las muestras se realizó en LCMS/MS-003 (API4000, triple cuadrupolo) en las siguientes condiciones: ion positivo, ESI, detección por MRM usando dexametasona como estándar interno. Condiciones de HPLC: fase móvil A: H₂O (ácido fórmico (FA) al 0,025% con NH₄OAc 1 mM); fase móvil B: MeOH (FA al 0,025% con NH₄OAc 1 mM) en columna Waters X-Bridge C18 (2,1 x 50 mm, 2,5 µm) a 60°C.

Estudio en rata

Resumen en vida: El diseño de estudio consistía en 2 grupos (24 animales y 18 animales) y administración del fármaco [IV: 3 mg/kg (1,5 ml/kg) a través de la vena dorsal de la pata], [PO: 10 mg/kg (5 ml/kg) a través de alimentación forzada

oral] y recogida de muestras en extracción de sangre terminal para plasma, cerebro y LCR a 0,25, 0,5, 1, 4, 8 y 24 horas. Las soluciones de dosificación de IV y PO se prepararon en tampón citrato 50 mM (pH 4,0) a 2 mg/ml. La recogida de sangre se realizó como sigue: el animal se sujetó manualmente en los puntos de tiempo designados, se recogieron aproximadamente 150 µl de sangre por punción de la vena cardiaca en tubos con EDTA-2K. Las muestras de sangre se mantuvieron primero en hielo y se centrifugaron para obtener plasma (2000 g, 4°C, 5 min) a los 15 minutos después del muestreo. La recogida de cerebro se realizó como sigue: se hizo una incisión en la línea media en el cuero cabelludo del animal y la piel se retiró. Usando cuchillas y pinzas incisivas de hueso pequeñas, se retiró el cráneo sobre el cerebro. El cerebro se retiró usando una espátula y el cerebro se enjuagó con solución salina fría. El cerebro se colocó en tubos con tapones de rosca, y los tubos se almacenaron a -70°C hasta el análisis. La recogida del LCR se realizó como sigue: el animal se sacrificó con anestesia profunda con inyección de burbujas de aire en la vena de la cola. El LCR se recogió por punción directa de aguja mariposa en la cisterna magna, usando el hueso occipital y las alas del atlas como puntos de referencia. Se usó un trozo de papel blanco como fondo para seguir el cambio de color en la muestra justo por encima de la aguja durante la recogida. Tras la observación del cambio de color, el tubo de PE se cerró por pinzamiento rápidamente por encima del cambio de color y se cortó justo por encima del sitio pinzado. La muestra transparente se extrajo en la jeringa.

Preparación de muestras de plasma: Una alícuota de 30 µl de muestra se añadió a 100 µl de MeCN que contenía IS (dexametasona) 100 ng/ml. La mezcla se agitó en el vórtex durante 10 min y se centrifugó a 5800 rpm durante 10 min. A una alícuota de 40 µl de sobrenadante se le añadió 40 µl de H₂O y la mezcla se agitó con el vórtex durante 5 min. Una alícuota de 2 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

Preparación de muestras de cerebro: La muestra se homogenizó con 3 volúmenes (v/p) de PBS. Una alícuota de 30 µl de muestra se añadió a 100 µl de ACN que contenía IS (dexametasona) 100 ng/ml. La mezcla se agitó en el vórtex durante 10 min y se centrifugó a 5800 rpm durante 10 min. A una alícuota de 40 µl de sobrenadante se le añadió 40 µl de H₂O y la mezcla se agitó con el vórtex durante 5 min. Una alícuota de 2 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

Preparación de muestras de LCR: Una alícuota de 10 µl de muestra se añadió a 10 µl de MeOH/H₂O (1:1) y 40 µl de ACN que contenía IS (dexametasona) 200 ng/ml 120 µl de H₂O. La mezcla se agitó con el vórtex durante 5 min. Una alícuota de 2 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

Método analítico: El análisis de las muestras se realizó en UPLC-MS/MS-02 (Triple Quad™ 4000) en las siguientes condiciones: ion positivo, ESI, detección por MRM usando dexametasona como estándar interno. Condiciones de HPLC: fase móvil A: H₂O-FA al 0,1%; fase móvil B: MeCN-FA al 0,1% en columna ACQUITY UPLC HSS T3 (2,1 x 50 mm, 1,8 µm) a 60°C.

Tabla 9: Resultados del ensayo de absorción en cerebro de ratón y rata – 0-1 h, 3 puntos de tiempo

Ratón (MBUA, 3 mg/kg, IV)									
Compuesto #	Cl (L/h/kg)	t _{1/2}	Fu (p) %	Fu (b) %	AUClast(p)	AUClast (b)	Kp	Kp, uu	
I-6	2,9	3,6			531	326	0,61		
I-18	14,7	0,344	5,4	0,2	175	2063	11,78	0,43	
I-19	13,4	0,363	2,8	0,1	191	1690	8,84	0,32	
I-20	10,4	0,374	2,1	0,1	241	1515	6,29	0,30	
I-114	7,01	0,72	2,8	0,3	267	205	0,76	0,08	
I-146	0,433	6,02	5,3	0,6	884	1643	1,86	0,21	
I-149	12,4	0,367	9,9	2,6	203	295	1,45	0,38	
I-187	7,62	0,354	24,9	7,1	335	76,5	0,22	0,05	
Rata (3 mg/kg IV; 10 mg/kg PO)									
Compuesto #	Cl (L/h/kg)	t _{1/2}	F %	Fu (p)	Fu (b)	AUClast (p)	AUClast (b)	Kp	Kp, uu
I-146	1,46	7,89	70,1	7	0,7	4276	7800	1,82	0,18
I-149	7,63	6,7	37,9	20	3,8	457	3820	8,4	1,6
I-188	4,46	6,87	36,9	30,8	5,7	791	4472	5,65	1,04
I-189	4,13	8,14	25,4	24,8	6,1	570	2296	4,03	0,99

Las siguientes abreviaturas se usan en la tabla 9:

Cl: Depuración (L/h/kg)
 t_{1/2}: semivida (en horas)
 Fu (p) %: Fracción de fármaco no unido a proteínas de plasma (%)

Fu (b) %: Fracción de fármaco no unido a proteínas de cerebro (%)

F %: Biodisponibilidad oral (el número total para proteína unida y fracción libre)

AUC last(p): Área total bajo la curva de concentración de fármaco-tiempo en plasma (tiempo cero a 1 h después de la administración del fármaco (h*ng/ml)

5 AUC last(b): Área total bajo la curva de concentración de fármaco-tiempo en cerebro (tiempo cero a 1 h después de la administración del fármaco (h*ng/ml)

Kp: proporción de concentración de fármaco cerebro/plasma (AUC last(b)/AUC last(p))

Kp uu, proporción de concentración de fármaco sin unir en cerebro/sin unir en plasma (calculado como sigue: $Fu(b) * AUC\ last(b) / Fu(p) * AUC\ last(p)$)

10 Se realizó un experimento similar con 4 puntos de tiempo tomados de 0-24 h. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 10.

15 **Tabla 10: Resultados del ensayo de absorción en cerebro de ratón – 0-24 h, 4 puntos de tiempo**

Ratón (MBUA, 3 mg/kg, IV)								
Compuesto #	Cl (L/h/kg)	t1/2	Fu (p) %	Fu (b) %	AUClast (p)	AUClast (b)	Kp	Kp, uu
I-6	2,9	3,6			1037	3173	3,05	
I-115	2,12	3,96	2,6	0,5	1402	26886	19,17	3,68
I-117	2,01	3,56	3,9	0,6	1480	32297	21,82	3,35
I-146	0,433	6,02	5,3	0,6	6587	34840	5,29	0,6
I-187	1,72	4,72	24,9	7,1	1715	1358	0,79	0,22
I-193	1,32	6,42	4,7	0,4	2131	13673	6,41	0,54

Ejemplo 30: MTD y farmacocinética y experimento de penetración en cerebro para determinar la concentración en cerebro y plasma de compuestos después de la administración PO a ratones C57BL/6 macho

20 Resumen en vida: El estudio se diseñó con 2 grupos (18 animales y 24 animales) consiste en administrar el fármaco [PO-50, 100, 150, 225, 300 mg/kg a través de alimentación forzada oral] y recoger muestras en extracción de sangre terminal para plasma, cerebro y LCR a las 0,25, 0,5, 1, 4, 8, y 24 horas. Todas las soluciones de dosificación por PO se prepararon en tampón citrato 50 mM (pH 4,0).

25 **Tabla 11: Programa de administración de compuestos para dos grupos de prueba**

Grupo 1: única administración:	PO: 50 mg/kg (10 ml/kg) por alimentación forzada oral (N=18)
Grupo 2: múltiples administraciones:	PO-día1: 50 mg/kg (10 ml/kg) por alimentación forzada oral (N=24)
	PO-día2: 100 mg/kg (10 ml/kg) por alimentación forzada oral (N=24)
	PO-día3: 150 mg/kg (10 ml/kg) por alimentación forzada oral (N=24)
	PO-día4: 225 mg/kg (10 ml/kg) por alimentación forzada oral (N=24)
	PO-día5: 300 mg/kg (10 ml/kg) por alimentación forzada oral (N=24)

30 La recogida de sangre se realizó como sigue: el animal se sujetó manualmente en los puntos de tiempo designados, se recogieron aproximadamente 500 µl de sangre por punción de la vena cardiaca en tubos con EDTA-2K. La sangre completa necesitó dividirse en dos partes; una parte se colocó en un tubo que contenía EDTA-2K para la generación de plasma y la otra se usó para el ensayo de hematología, respectivamente. Las muestras de sangre para la generación de plasma se mantuvieron primero en hielo y se centrifugaron para obtener plasma (2000 g, 4°C, 5 min) a los 15 minutos después del muestreo. La recogida de cerebro se realizó como sigue: se hizo una incisión en la línea media en el cuero cabelludo del animal y la piel se retiró. Usando cuchillas y pinzas incisivas de hueso pequeñas, se retiró el cráneo sobre el cerebro. El cerebro se retiró usando una espátula y el cerebro se enjuagó con solución salina fría. El cerebro se colocó en tubos con tapones de rosca, y los tubos se almacenaron a -70°C hasta el análisis. La recogida del LCR se realizó como sigue: se hizo una incisión en la línea media en el cuello. El músculo bajo la piel se cortó para exponer la cisterna magna. La cisterna magna se penetró con el extremo afilado de un capilar (quemar un extremo del capilar para hacerlo afilado). El LCR se aspiró espontáneamente en el capilar.

40 Preparación de muestras de plasma: Una alícuota de 30 µl de muestra se añadió a 100 µl de MeCN que contenía IS (dexametasona) 100 ng/ml. La mezcla se agitó en el vórtex durante 10 min y se centrifugó a 5800 rpm durante 10 min. A una alícuota de 40 µl de sobrenadante se le añadió 40 µl de H₂O y la mezcla se agitó con el vórtex durante 5 min. Una alícuota de 2 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

45 Preparación de muestras de cerebro: Una alícuota de 30 µl de muestra de homogenizado de cerebro (cerebro:PBS = 1:3, p/v) se añadió a 100 µl de MeCN que contenía IS (dexametasona) 100 ng/ml. La mezcla se agitó en el vórtex durante 10 min y se centrifugó a 5800 rpm durante 10 min. A una alícuota de 40 µl de sobrenadante se le añadió 40

µl de H₂O y la mezcla se agitó con el vórtex durante 5 min. Una alícuota de 2 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

Preparación de muestras de LCR: Una alícuota de 3 µl de muestra se añadió a una mezcla de 6 µl de LCR, 9 µl de MeOH/H₂O (1:1) y 40 µl de MeCN que contenía IS (dexametasona) 200 ng/ml y 116 µl de H₂O. La mezcla se agitó con el vórtex durante 5 min. Una alícuota de 4 µl de sobrenadante se inyectó para análisis por LC-MS/MS.

Método analítico: El análisis de las muestras se realizó en UPLC-MS/MS-02 (Triple Quad™ 4000) en las siguientes condiciones: ion positivo, ESI, detección por MRM usando dexametasona como estándar interno. Condiciones de HPLC: fase móvil A: H₂O-ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: MeOH-ácido fórmico al 0,1% en columna ACQUITY UPLC HSS T3 (2,1 x 50 mm, 1,8 µm) a 60°C.

Tabla 12: MTD de ratón para el grupo de administración única

	Ratón (MTD ratón, D1-50 mg/kg, PO)							
	Cl (L/h/kg)	t _{1/2}	Fu (p) %	Fu (b) %	AUClast (p)	AUClast (b)	Kp	Kp,uu
I-188		1-24	14,3	5,4	23496	58553	2,49	0,94

Tabla 13: MTD de ratón para el grupo de administración múltiple

	Ratón (MTD ratón, D5-300 mg/kg, PO)							
	Cl (L/h/kg)	t _{1/2}	Fu (p)	Fu (b)	AUClast (p)	AUClast (b)	Kp	Kp,uu
I-188		4-72	14,3	5,4	76631	430273	5,61	2,12

Ejemplo 31: Estudio de toxicología de 7 días en ratones

Resumen de toxicología

Se puede realizar un estudio de toxicología como se describe en este ejemplo. Se examinarán signos evidentes de toxicidad después de 7 días de dosis repetidas de hasta 100 mg/kg PO en términos de observaciones clínicas, peso corporal o consumo de alimentos. Se seguirán los glóbulos blancos y se examinarán los órganos internos después de la necropsia.

Tabla 14: Diseño del estudio de toxicología

Sistema de prueba	Ratón C57BL/6, 5 semanas de edad, 18-20 g, macho, N=12
Estado alimentario	Libre acceso a alimento y agua
Administración	Grupo 1: 0 mg/kg/día (10 ml/kg/día) por alimentación forzada oral (N=3)
	Grupo 2: 10 mg/kg/día (10 ml/kg/día) por alimentación forzada oral (N=3)
	Grupo 3: 30 mg/kg/día (10 ml/kg/día) por alimentación forzada oral (N=3)
	Grupo 4: 100 mg/kg/día (10 ml/kg/día) por alimentación forzada oral (N=3)

Toxicocinética

Se medirán los perfiles de concentración media respecto al tiempo en plasma, cerebro y LCR de los compuestos de prueba después de una única administración PO a 30 mg/kg en ratones C57BL/6 macho (5 semanas de edad) (N = 3/punto de tiempo). También se medirán los perfiles de concentración media respecto al tiempo en plasma, cerebro y LCR de los compuestos de prueba después de administraciones repetidas PO a 30 mg/kg en ratones C57BL/6 macho (5 semanas de edad) (N = 3/punto de tiempo).

Resumen en vida: El diseño del estudio (36 animales, ratón C57BL/6) consiste en administrar el fármaco [PO: 30 mg/kg/día (10 ml/kg/día) a través de alimentación forzada oral] y recoger muestras en extracción de sangre terminal para plasma, cerebro y LCR a las 0,025, 0,5, 1, 4, 8, y 24 horas. Las soluciones de dosificación por PO se prepararán en tampón citrato 50 mM (pH 4,0) a 3 mg/ml. La recogida de sangre se realizará como sigue: el animal anestesiado con isoflurano. Se recogerán aproximadamente 500 µl de sangre/punto de tiempo en tubos con K₂EDTA por punción de la vena cardiaca para extracción de sangre terminal. Muestras de sangre de ~200 µl se pondrán en hielo y se centrifugarán para obtener plasma (2000 g, 4°C, 5 min) a los 15 minutos de la recogida. Muestras de sangre de ~300 µl se usarán para el ensayo de hematología. La recogida de cerebro se realizará como sigue: se hará una incisión en la línea media en el cuero cabelludo del animal y la piel se retirará. Se retirará el cráneo sobre el cerebro. El cerebro entero se recogerá, se enjuagará con solución salina fría, se secará en papel de filtro, se pesará y congelará rápidamente colocándolo en nieve carbónica. La muestra de cerebro se homogenizará durante 2 min con 3 volúmenes de PBS (pH 7,4) por batidor de bolas min antes de la extracción de la muestra.

Preparación de muestras de plasma: Una alícuota de 10 µl de muestra se añadirá a 200 µl de MeCN que contiene IS (glipizida) 10 ng/ml. La mezcla se agitará con el vórtex durante 10 min y se centrifugará a 6.000 rpm durante 10 min. Una alícuota de 1 µl de constitución se inyectará para análisis de LC-MS/MS.

- 5 Preparación de muestras de LCR: Una alícuota de 3 µl de muestra se añadirá a 70 µl de MeCN que contiene IS (glipizida) 10 ng/ml. La mezcla se agitará con el vórtex durante 2 min y se centrifugará a 14.000 rpm durante 5 min. Una alícuota de 1 µl de constitución se inyectará para análisis de LC-MS/MS.

- 10 Preparación de muestras de tejido: La muestra se homogenizará con 3 volúmenes (v/p) de PBS. Una alícuota de 10 µl de muestra se añadirá a 200 µl de MeCN que contiene IS (glipizida) 10 ng/ml. La mezcla se agitará con el vórtex durante 10 min y se centrifugará a 6.000 rpm durante 10 min. Una alícuota de 1 µl de constitución se inyectará para análisis de LC-MS/MS.

- 15 Método analítico: El análisis de las muestras se realizará en LCMS/MS-28 (Triple Quad 6500+) en las siguientes condiciones: ion positivo, ESI, detección por MRM usando glipizida como estándar interno. Condiciones de HPLC: fase móvil A: H₂O/FA al 0,025% con NH₄OAc 1 mM; fase móvil B: MeOH/FA al 0,025% con NH₄OAc 1 mM en columna Waters X-Bridge BEH C18 (2,1 x 50 mm, 2,5 µm) a 60°C.

20 **Ejemplo 32: Farmacocinética de compuestos después de la administración intravenosa u oral a perros Beagle macho**

- Resumen en vida: El diseño del estudio (9 animales, ayunados durante la noche y alimentados 4 h después de la dosificación) consiste en administrar el fármaco [IV: 1 mg/kg a través de inyección en la vena cefálica], [PO: 3 mg/kg y 10 mg/kg a través de alimentación forzada oral] y recoger muestras en extracción de sangre en serie para plasma a las 0,03, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, y 72 h. Las soluciones de dosificación IV y PO se prepararon en tampón citrato 50 mM (pH 4,0) a 0,5 mg/ml, 1,5 mg/ml y 5 mg/ml, respectivamente. La recogida de sangre se realizó como sigue: los animales se sujetaron manualmente, y aprox. 0,5 ml de sangre/punto de tiempo se recogieron de la vena cefálica en tubos con K₂EDTA preenfriados. Las muestras de sangre se pusieron en hielo y se centrifugaron a 4°C para obtener plasma a los 15 minutos de la recogida de muestras. Todas las muestras se almacenaron a aproximadamente -70°C hasta el análisis.

- Preparación de muestras de plasma: Una alícuota de 30 µl de muestra se añadió a 100 µl de MeCN que contiene IS (dexametasona) 200 ng/ml. La mezcla se agitó con el vórtex durante 10 min y se centrifugó a 5.800 rpm durante 10 min. Una alícuota de 30 µl de sobrenadante se añadió a 60 µl de H₂O y la mezcla se agitó con el vórtex durante 5 min. Una alícuota de 4 µl de sobrenadante se inyectó para análisis de LC-MS/MS.

- Método analítico: El análisis de las muestras se realizó en UPLC-MS/MS-02 (Triple Quad™ 4000) en las siguientes condiciones: ion positivo, ESI, detección por MRM usando dexametasona como estándar interno. Condiciones de HPLC: fase móvil A: H₂O-FA al 0,1%; fase móvil B: ACN-FA al 0,1% en columna ACQUITY UPLC HSS T3 (2,1 x 50 mm, 1,8 µm) a 60°C.

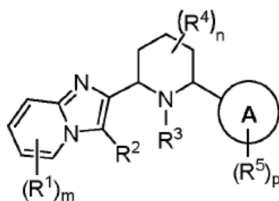
Tabla 15: Farmacocinética de I-188 en perros Beagle

Compuesto	Especie	Dosis	Cmax	t _{1/2}	Cl	Vss	AUC p	%F
		(mg/kg)	(ng/ml)	(h)	(L/h/kg)	(L/kg)	(h*ng/ml)	
I-188	perro	IV: 1	---	27,3	1,19	39	722	---
	perro	PO: 3	46,1	27,3	---	---	1419	65
	perro	PO: 10	280	23,2	---	---	7503	97,8

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

el anillo A es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

15

cada R¹ es independientemente -R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶;

20

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

25

cada L¹ y L² es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₃ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)-, -(R)NC(S)N(R)-, o -Cy-;

30

cada -Cy- es independientemente un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros bivalente opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaromático bicíclico o bicíclico en puente de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido;

35

40

R² es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, -L²-R⁶, o alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

45

R³ es hidrógeno, alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o -L³-R⁶;

50

L³ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, o -Cy-;

55

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR⁶, o alquilo de C₁₋₄, o dos grupos R⁴ en el mismo carbono opcionalmente se toman juntos para formar =NR⁶, =NOR⁶, =O, o =S;

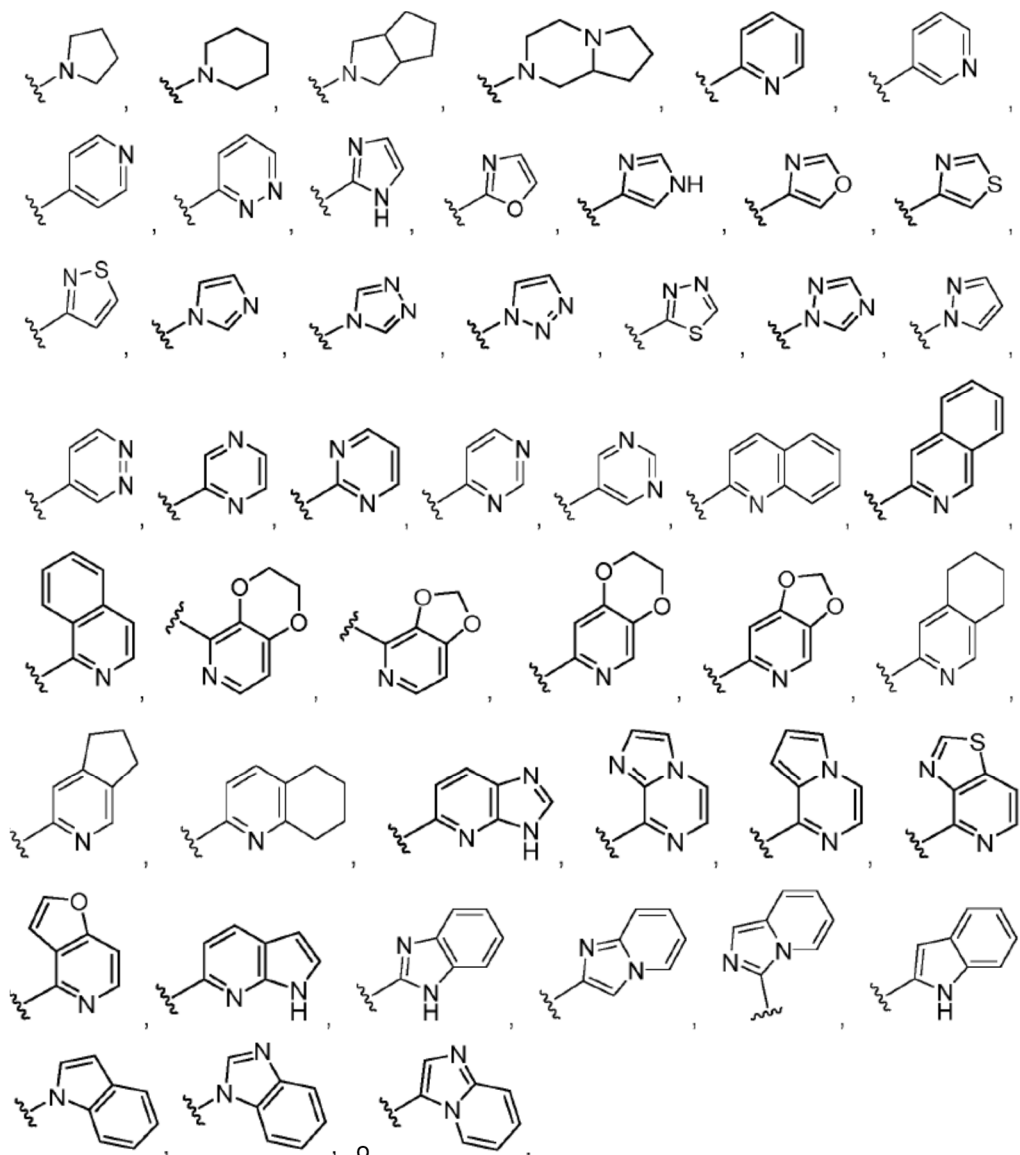
cada R⁵ es independientemente R, halógeno, -CN, -OR, -N(R)₂, -NO₂, -N₃, -SR, o -L¹-R⁶, o dos grupos R⁵ en el mismo átomo de carbono saturado se toman juntos opcionalmente para formar =NR, =NOR, =O, =S, o un anillo carbocíclico de 3-6 miembros espirocíclico;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de deuterio o halógeno;

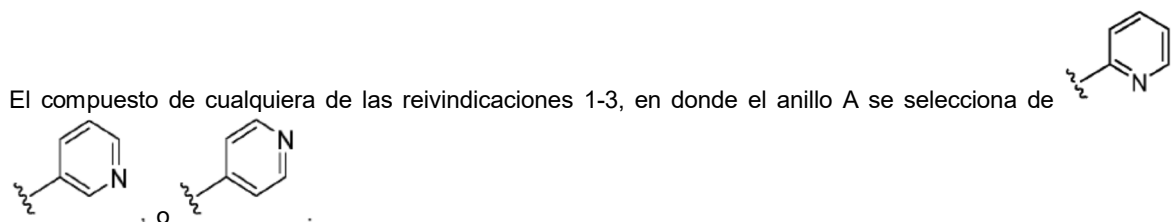
5 m es 0, 1, 2, 3, o 4;
n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
p es 0, 1, 2, 3, o 4.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

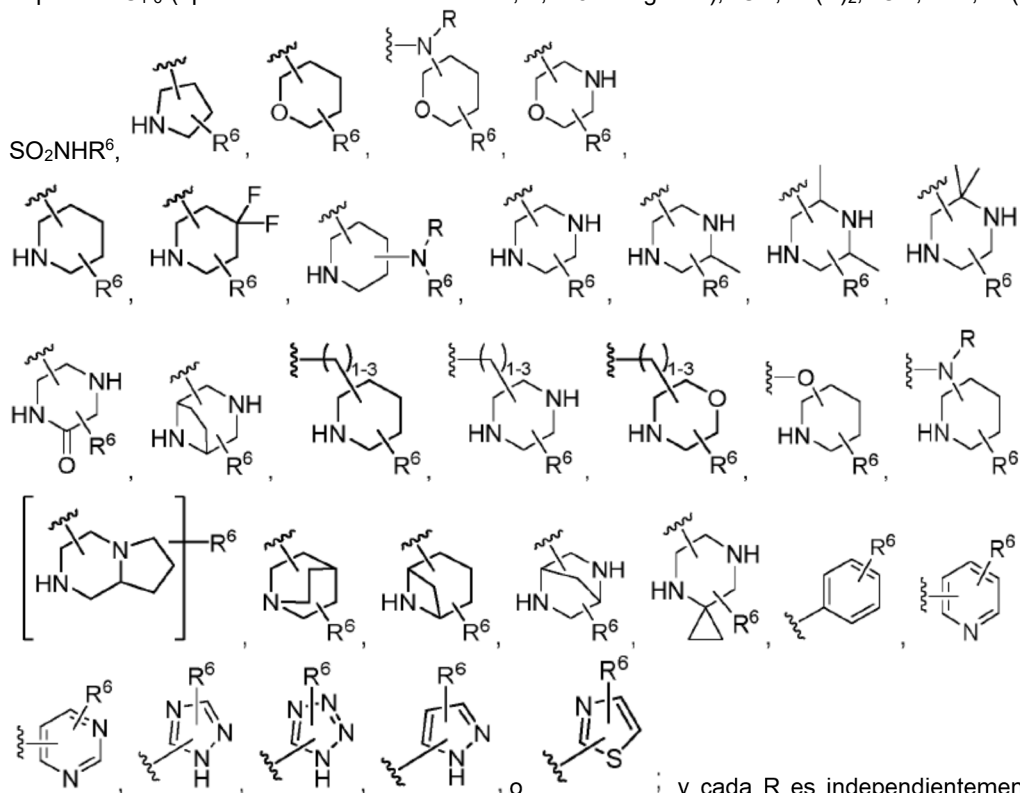
15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el anillo A se selecciona de:



20 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anillo A se selecciona de



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos), -CN, -N(R)₂, -OR, -SR, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -

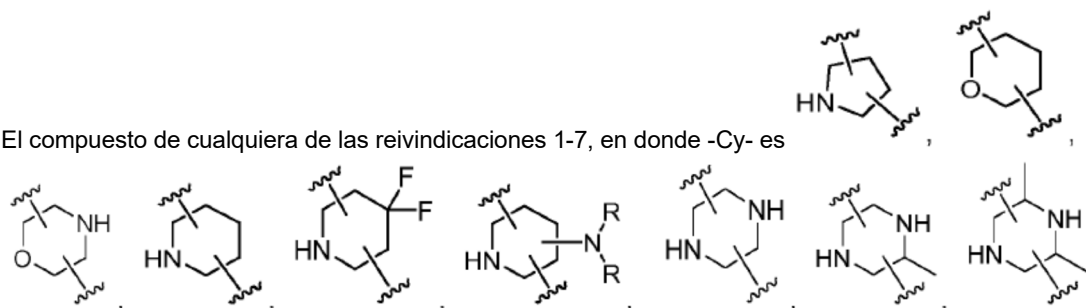


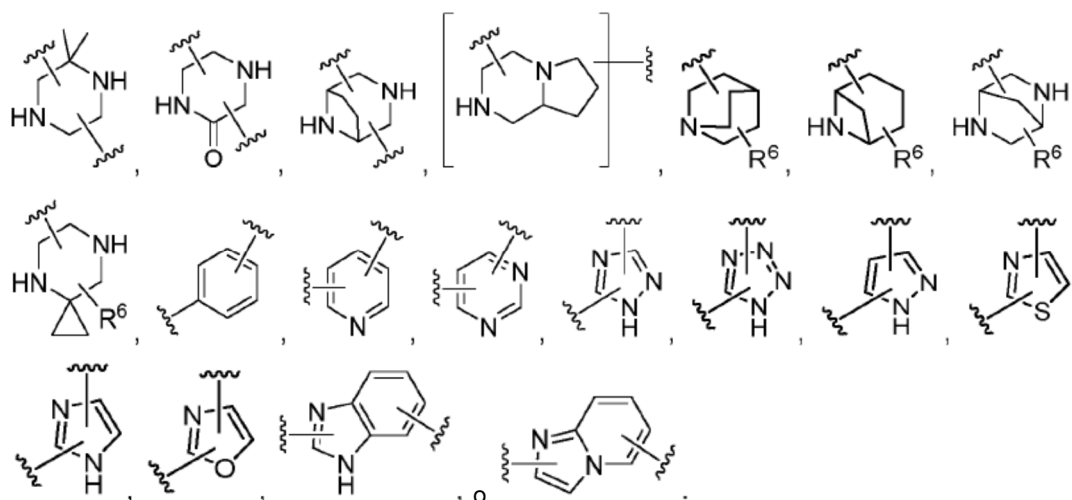
CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃.

- 10 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde L¹ es cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2 o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, o -Cy-, en donde cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃.

- 15 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde L² es cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C₁₋₆ en donde 1, 2 o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-, -C(O)-, -N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, o -Cy-, y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃.

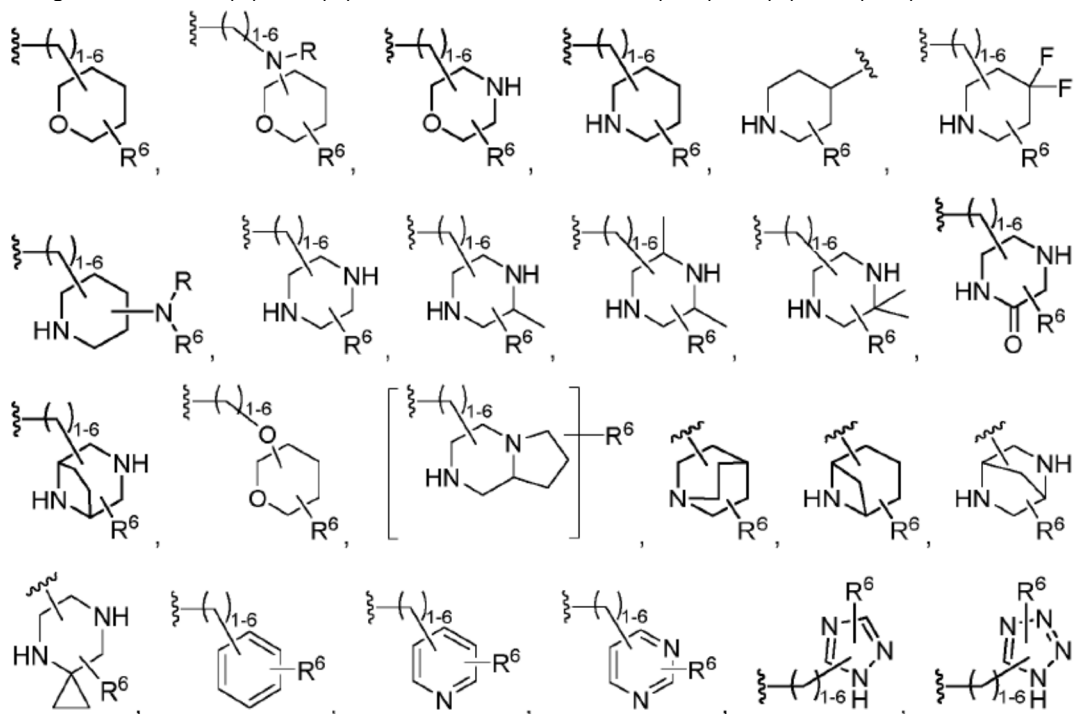
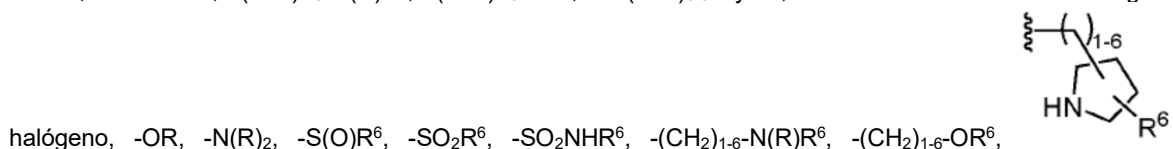
- 20 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde -Cy- es

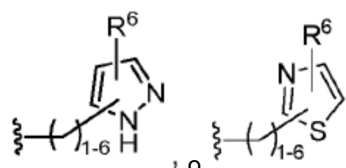




9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-OR$, $N(R)_2$, $-SR$, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $-L^2-R^6$, en donde L^2 es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente de C_{1-6} en donde 1, 2, o 3 unidades metileno de la cadena están independiente y opcionalmente sustituidas con $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(S)-$, o $-Cy-$; en donde el grupo alifático de C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, $-CN$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $=NR$, $=NOR$, $=O$, $=S$, $-OR$, $-SR$, $-SO_2R$, $-S(O)R$, $-R$, $-Cy-R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-(R)NC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-(R)NC(O)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-(R)NSO_2R$, $-C(S)R$, o $-C(S)OR$; y en donde cada R es independientemente hidrógeno, $-CH_2$ -fenilo, fenilo, alquilo de C_{1-6} , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$, o $-CH_2CF_3$.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-OR$, $N(R)_2$, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos), alquinilo de C_{2-6} , $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NHR^6$, $-(CH_2)_{1-6}-N(R)R^6$, $-(CH_2)_{1-6}-OR^6$, o $-(CH_2)_{0-6}-Cy-R^6$, o R^2 se selecciona de hidrógeno,

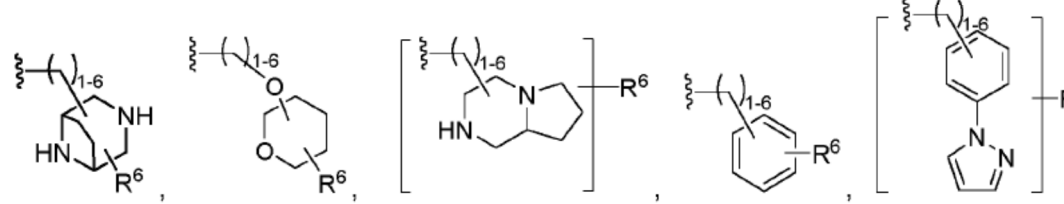
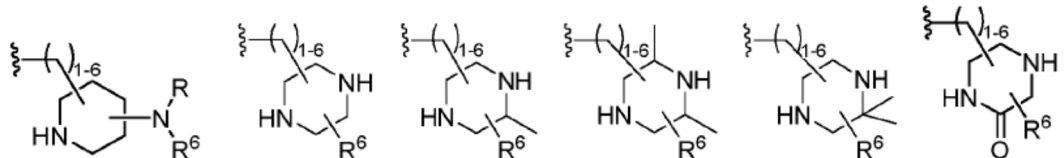
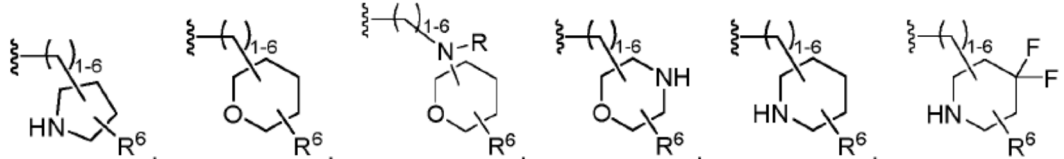




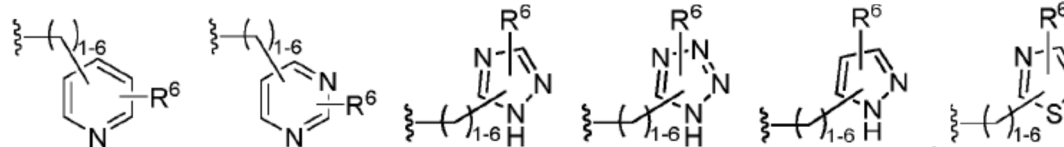
; y cada R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃.

5 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es hidrógeno, -NH₂, alquilino de C₂₋₄, F, Cl, Br o I; y/o:

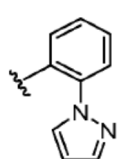
en donde R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio o halógeno), -(CH₂)₁₋₆-CN, -(CH₂)₁₋₆-N(R)(R⁶), -(CH₂)₁₋₆-OR⁶,



10



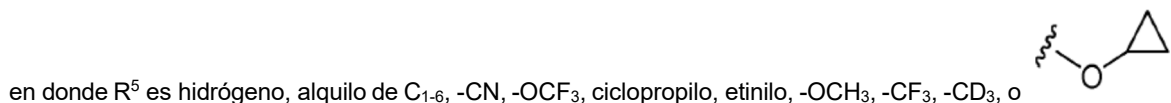
R es independientemente hidrógeno, -CH₂-fenilo, fenilo, alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, o -CH₂CF₃; y/o:



15 en donde R³ es alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con deuterio o halógeno, en donde R es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃; y/o:

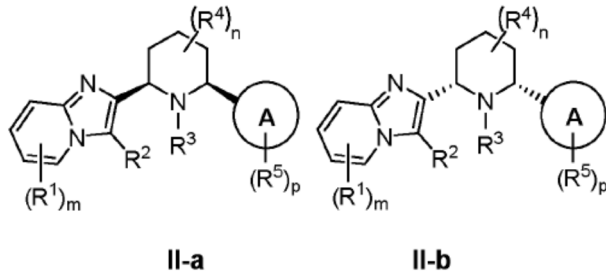
en donde R³ es metilo; y/o:

20 en donde R⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo de C₁₋₂; o dos grupos R⁴ en el mismo carbono opcionalmente se toman juntos para formar =O o =S; y/o:



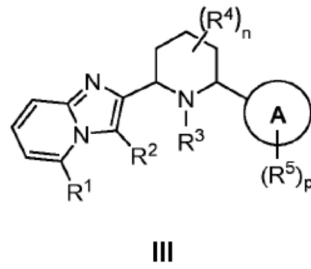
en donde R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, -CN, -OCF₃, ciclopropilo, etinilo, -OCH₃, -CF₃, -CD₃, o

25 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto es de fórmulas II-a o II-b:



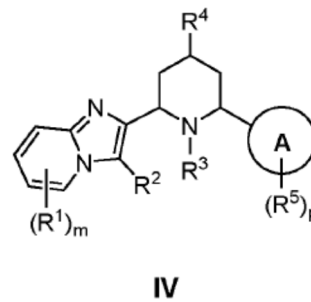
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

5 en donde el compuesto es de fórmula III:



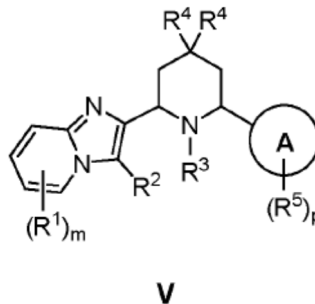
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

10 en donde el compuesto es de fórmula IV:



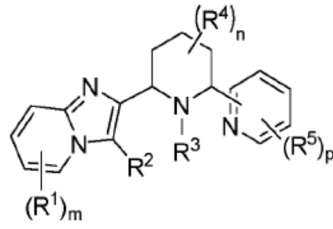
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

15 en donde el compuesto es de fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

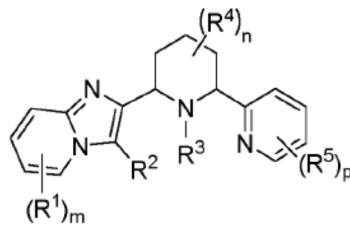
20 en donde el compuesto es de fórmula VI:



VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

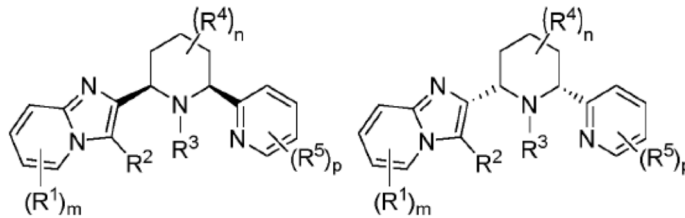
5 en donde el compuesto es de fórmula **VII**:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

10 en donde el compuesto es de fórmulas **VIII-a** o **VIII-b**:

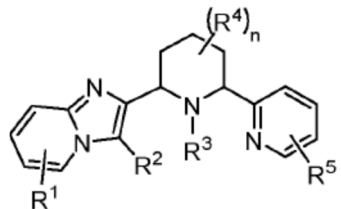


VIII-a

VIII-b

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

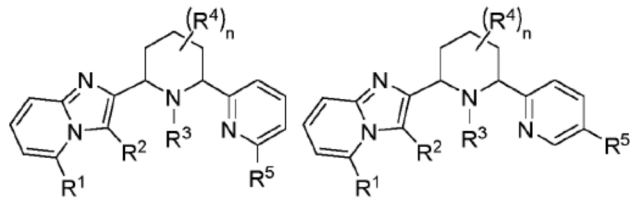
en donde el compuesto es de fórmula **IX**:



IX

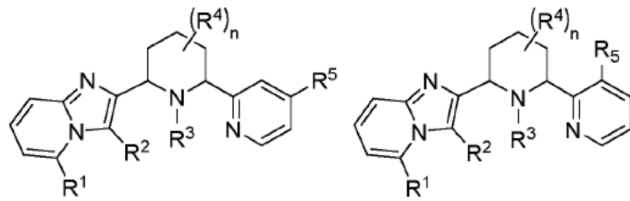
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

en donde el compuesto es de fórmulas **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, o **X-e**:



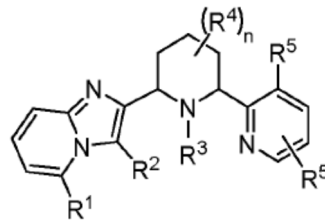
X-a

X-b



X-c

X-d

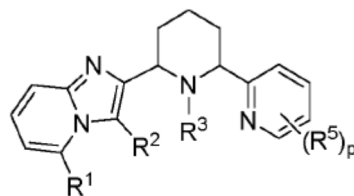


X-e

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

en donde el compuesto es de fórmula **XI**:

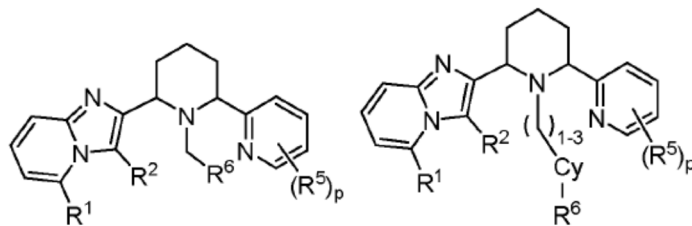


XI

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

en donde el compuesto es de fórmulas **XII-a** o **XII-b**:



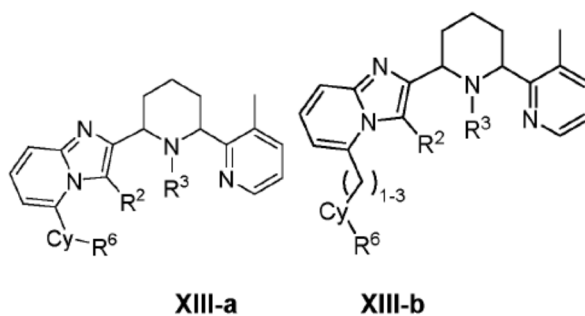
XII-a

XII-b

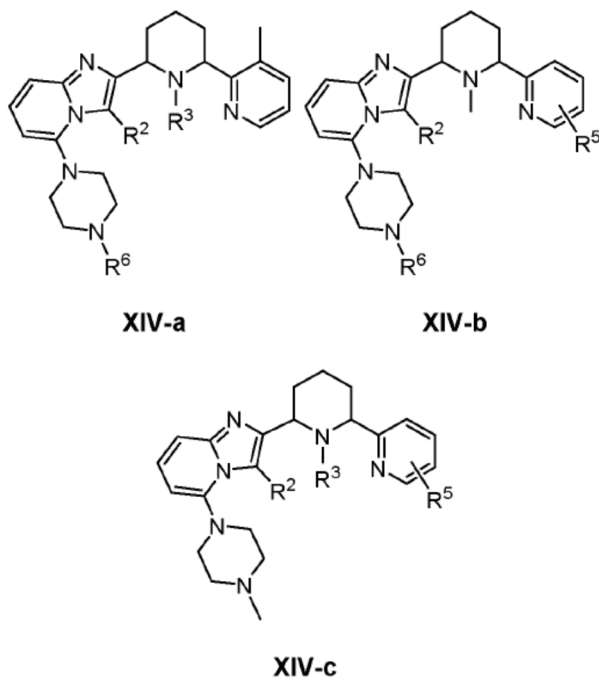
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

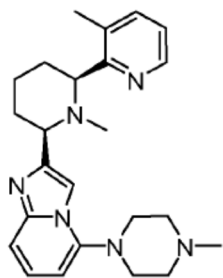
en donde el compuesto es de fórmulas **XIII-a** o **XIII-b**:



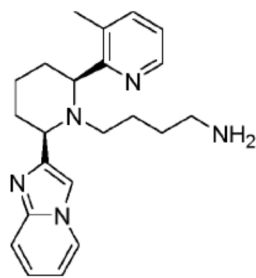
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:
 en donde el compuesto es de fórmulas **XIV-a**, **XIV-b** o **XIV-c**:



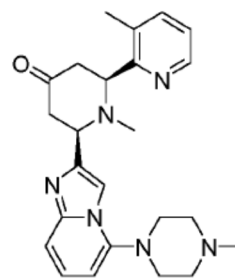
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:



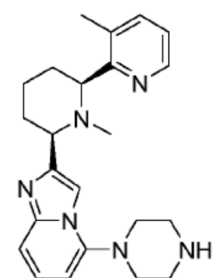
I-1



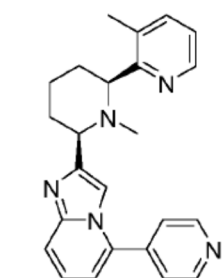
I-2



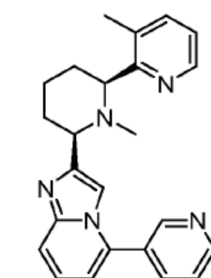
I-3



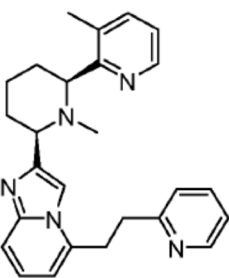
I-4



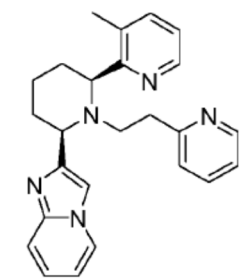
I-5



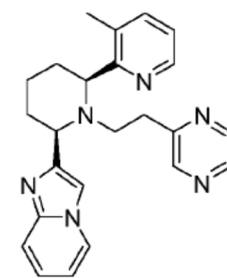
I-6



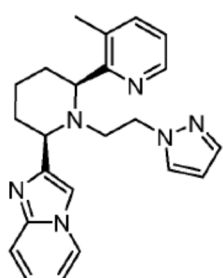
I-7



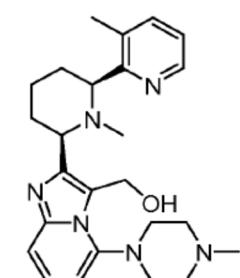
I-8



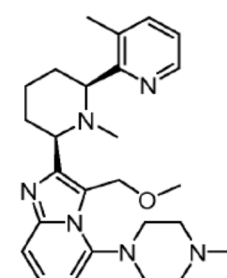
I-9



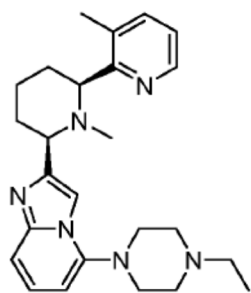
I-10



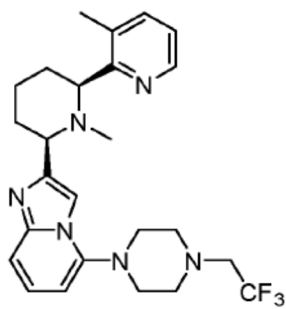
I-11



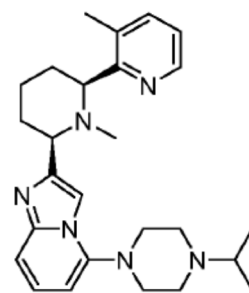
I-12



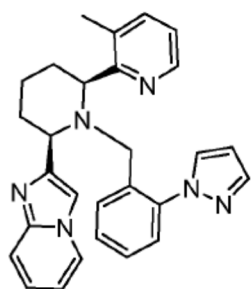
I-13



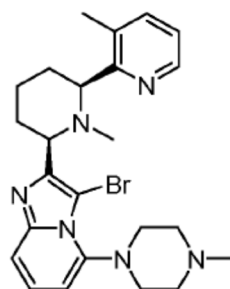
I-14



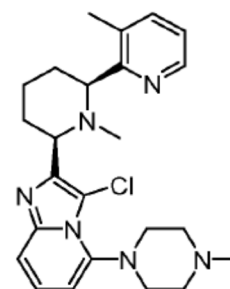
I-15



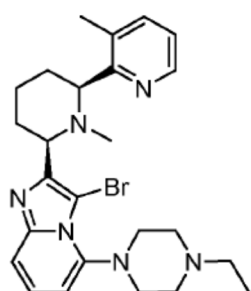
I-16



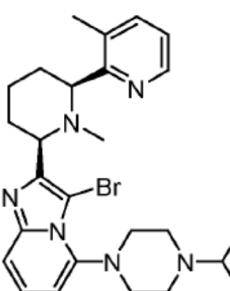
I-17



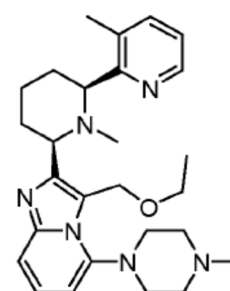
I-18



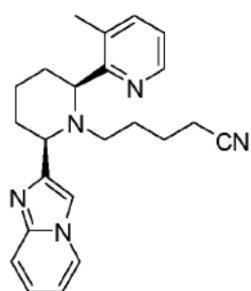
I-19



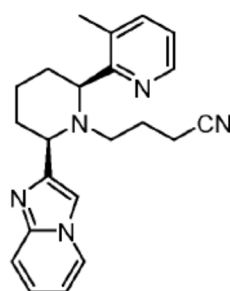
I-20



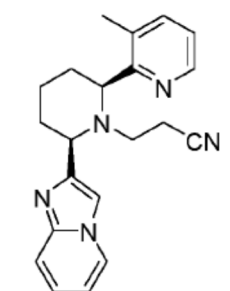
I-21



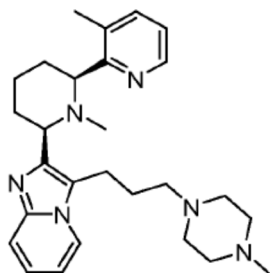
I-22



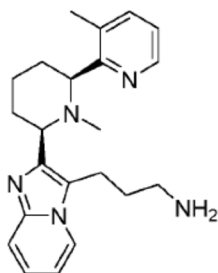
I-23



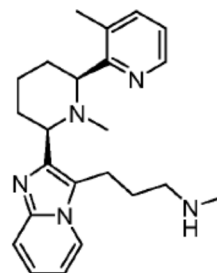
I-24



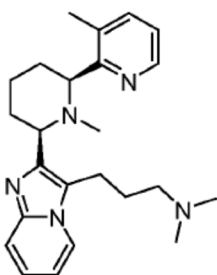
I-25



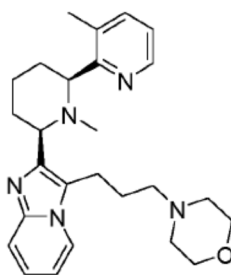
I-26



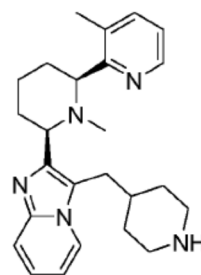
I-27



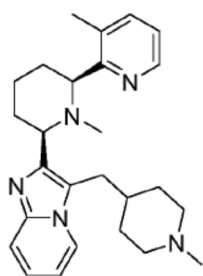
I-28



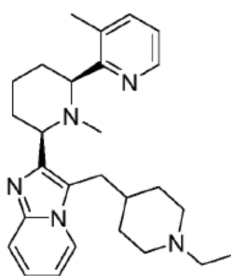
I-29



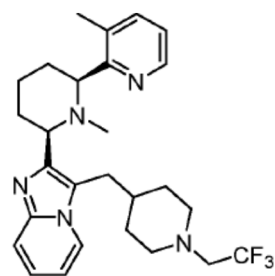
I-30



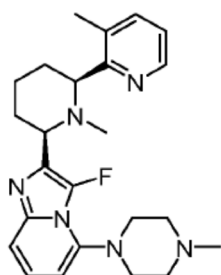
I-31



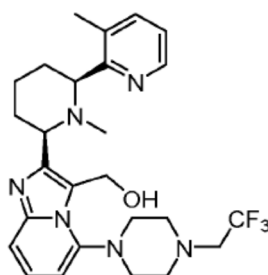
I-32



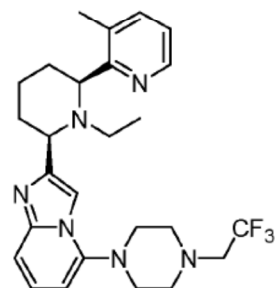
I-33



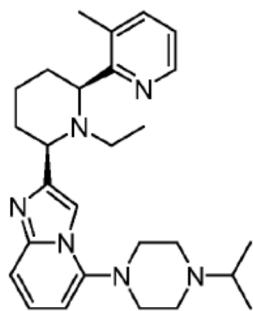
I-34



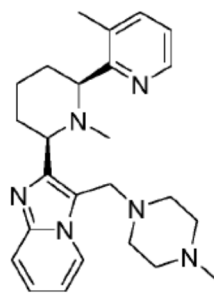
I-35



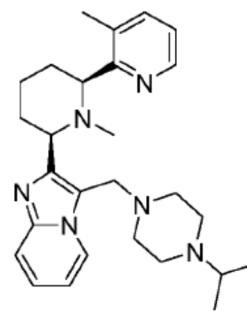
I-36



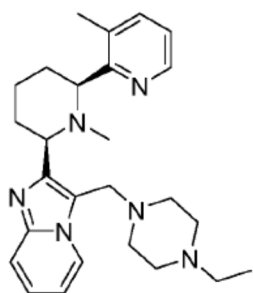
I-37



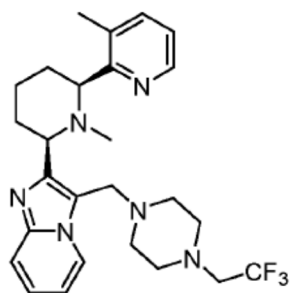
I-38



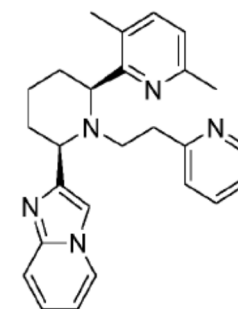
I-39



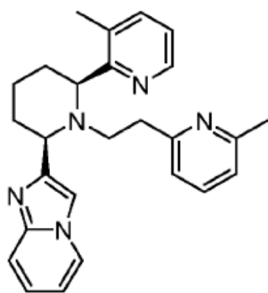
I-40



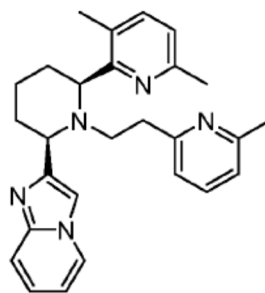
I-41



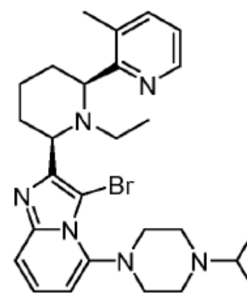
I-42



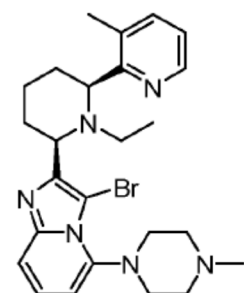
I-43



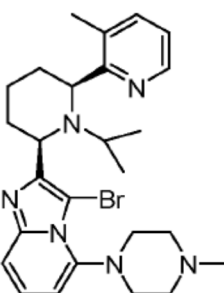
I-44



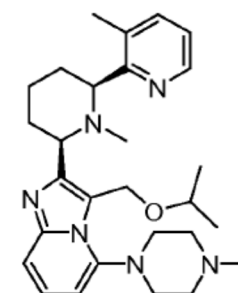
I-45



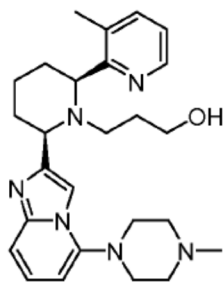
I-46



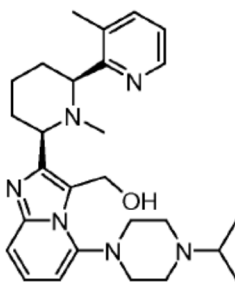
I-47



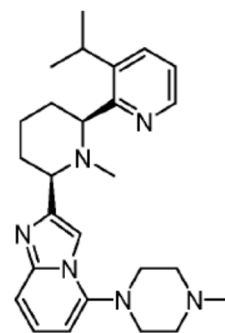
I-48



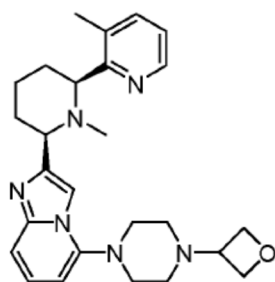
I-49



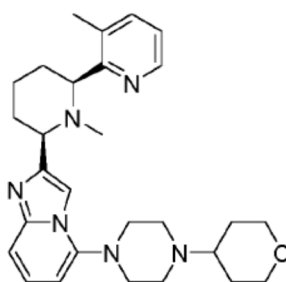
I-50



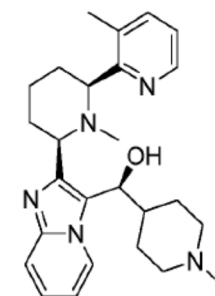
I-51



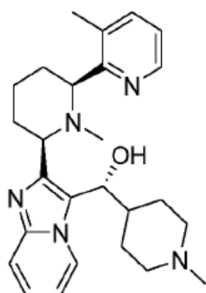
I-52



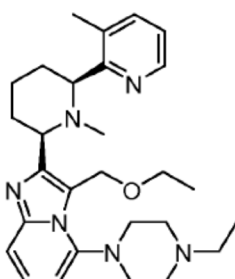
I-53



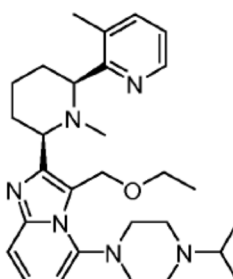
I-54



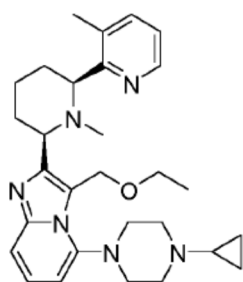
I-55



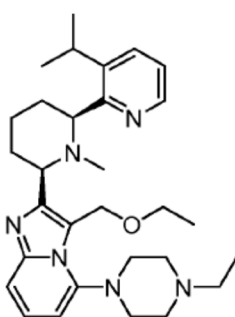
I-56



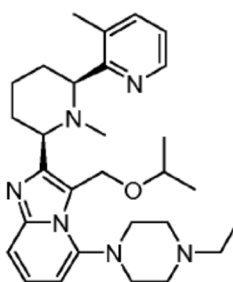
I-57



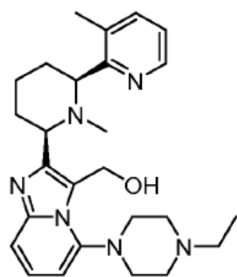
I-58



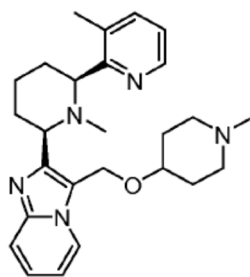
I-59



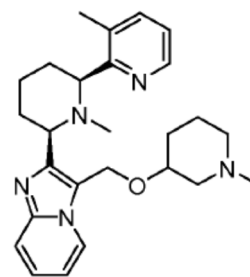
I-60



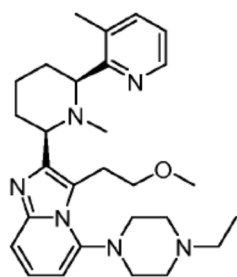
I-61



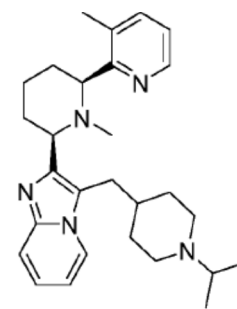
I-62



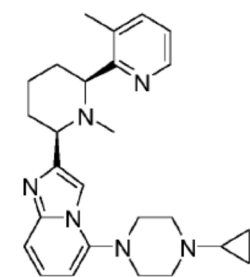
I-63



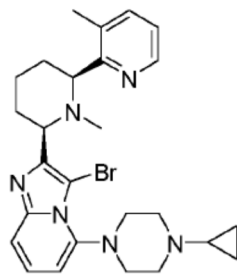
I-64



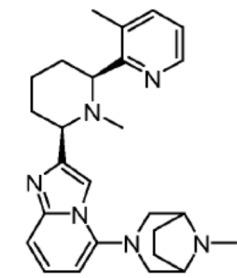
I-65



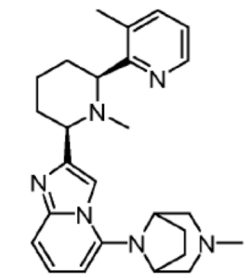
I-66



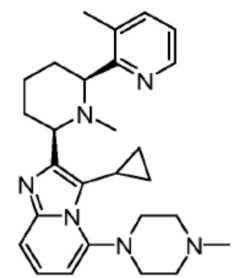
I-67



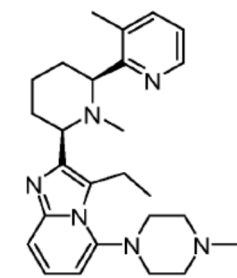
I-68



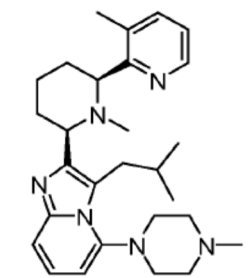
I-69



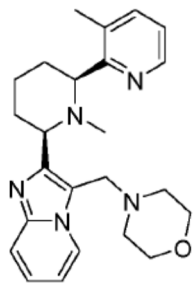
I-70



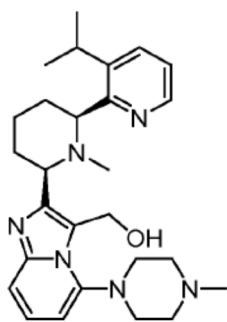
I-71



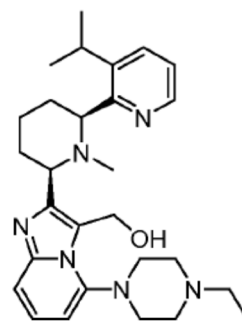
I-72



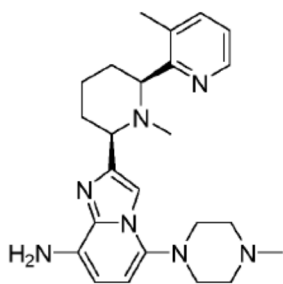
I-73



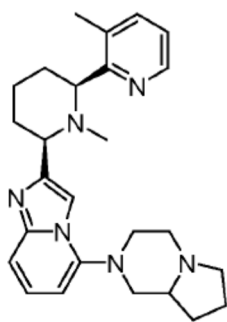
I-74



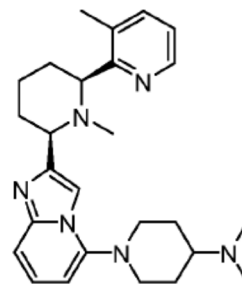
I-75



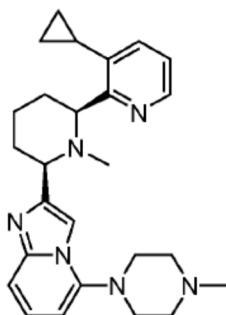
I-76



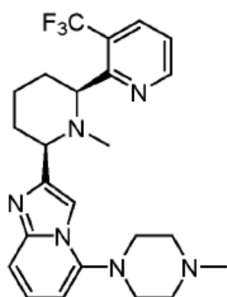
I-77



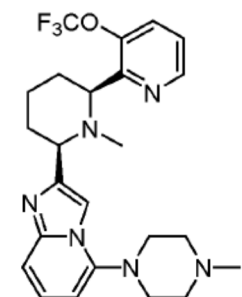
I-78



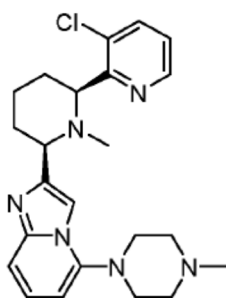
I-79



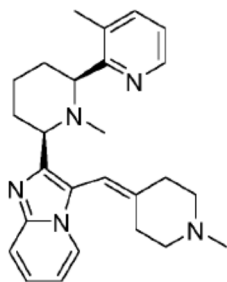
I-80



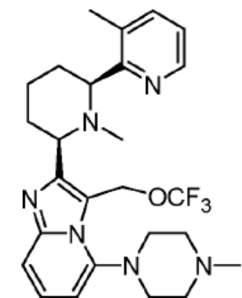
I-81



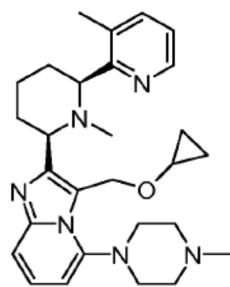
I-82



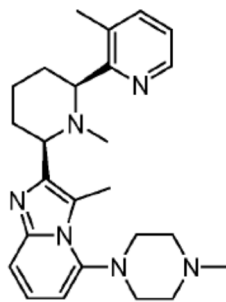
I-83



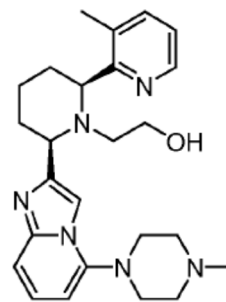
I-84



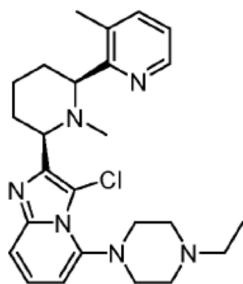
I-85



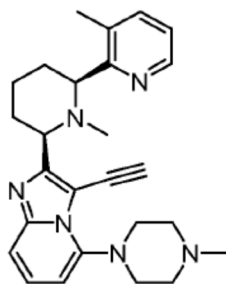
I-86



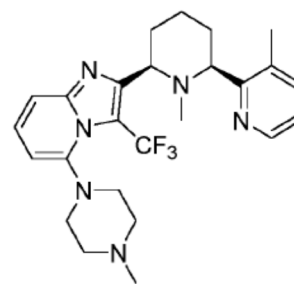
I-87



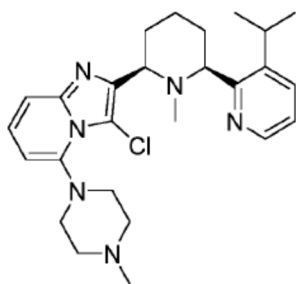
I-88



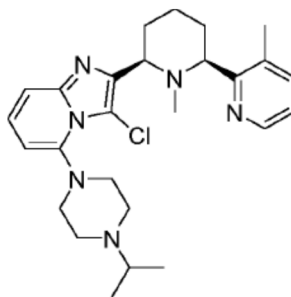
I-89



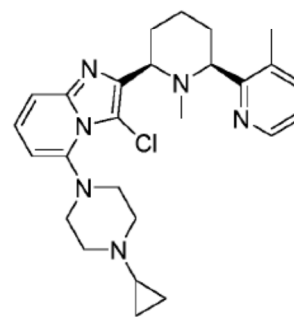
I-90



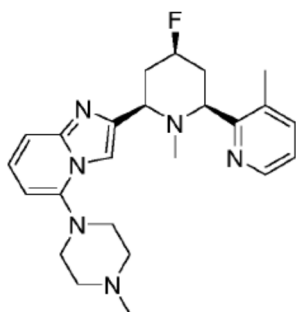
I-91



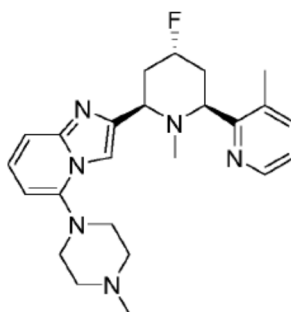
I-92



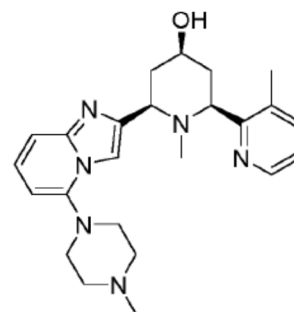
I-93



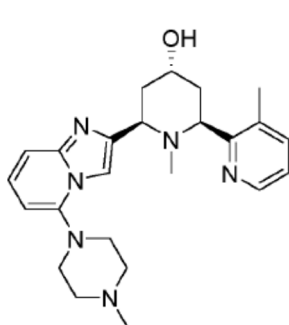
I-94



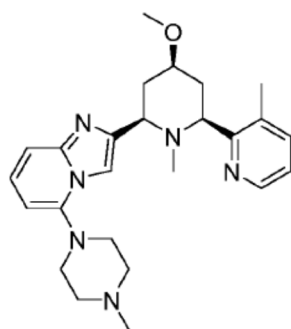
I-95



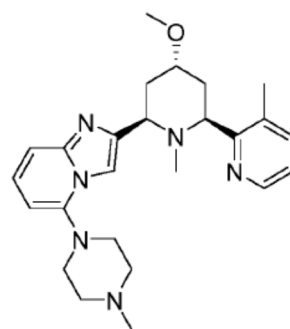
I-96



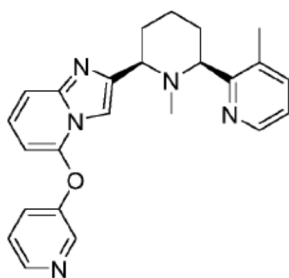
I-97



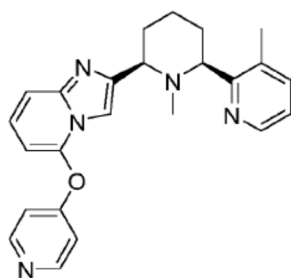
I-98



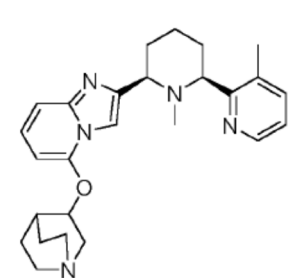
I-99



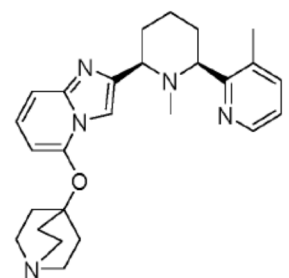
I-100



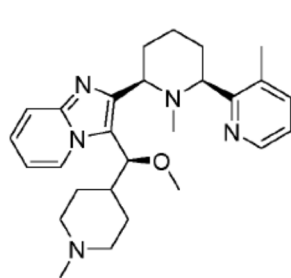
I-101



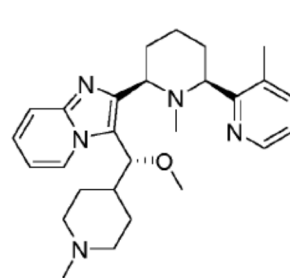
I-102



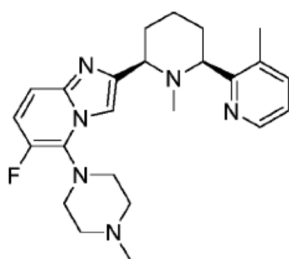
I-103



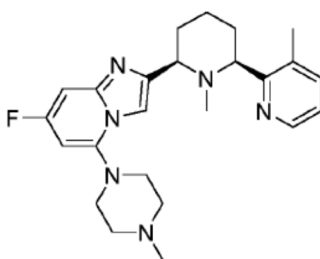
I-104



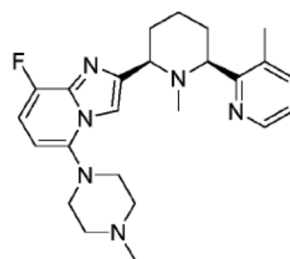
I-105



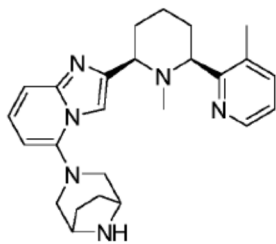
I-106



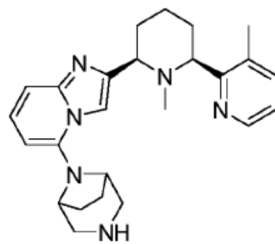
I-107



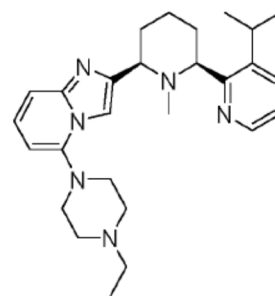
I-108



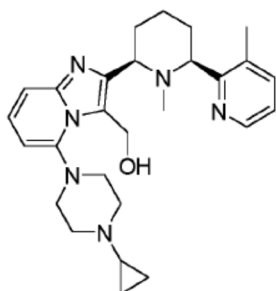
I-109



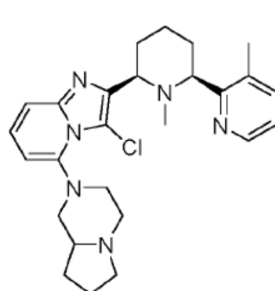
I-110



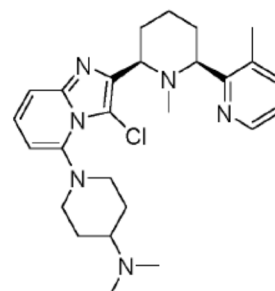
I-111



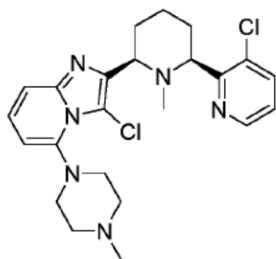
I-112



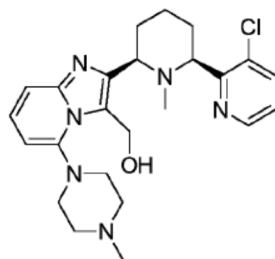
I-113



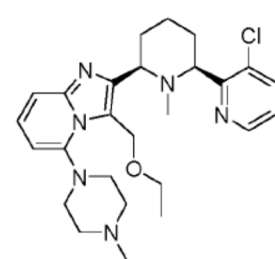
I-114



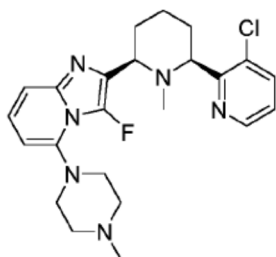
I-115



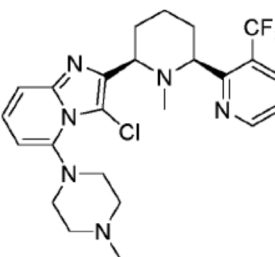
I-116



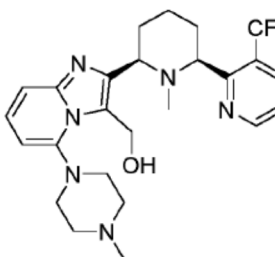
I-117



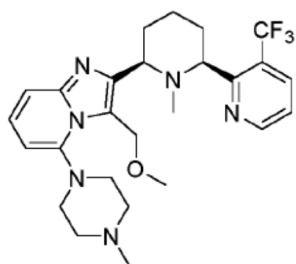
I-118



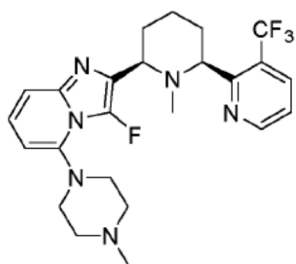
I-119



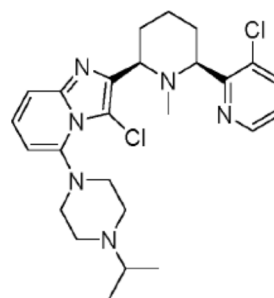
I-120



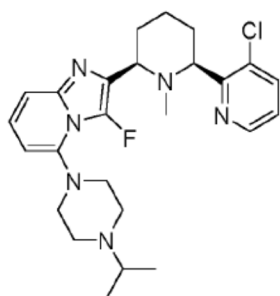
I-121



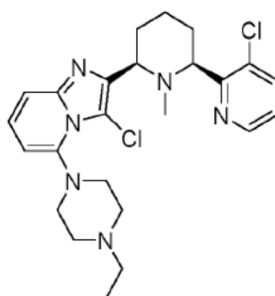
I-122



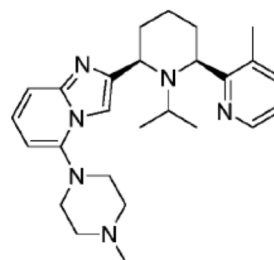
I-123



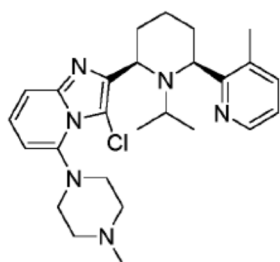
I-124



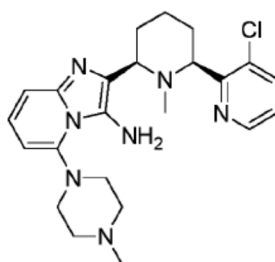
I-125



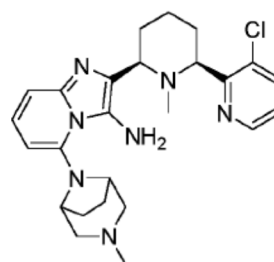
I-126



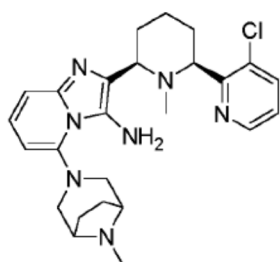
I-127



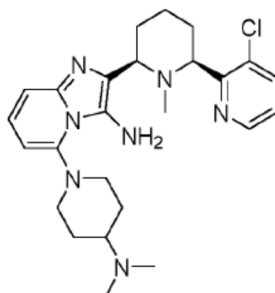
I-128



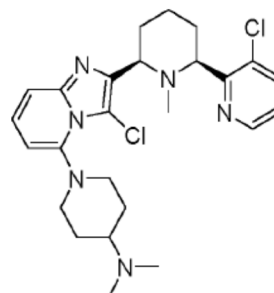
I-129



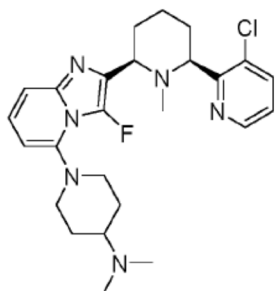
I-130



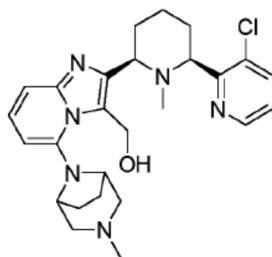
I-131



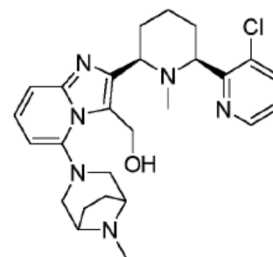
I-132



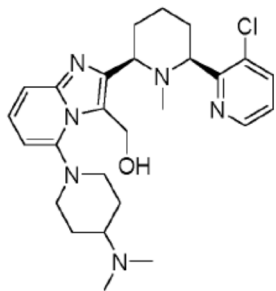
I-133



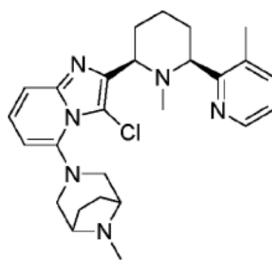
I-134



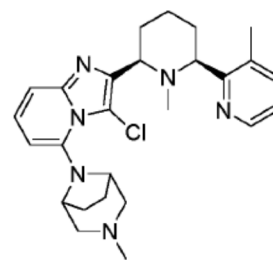
I-135



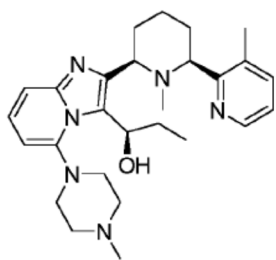
I-136



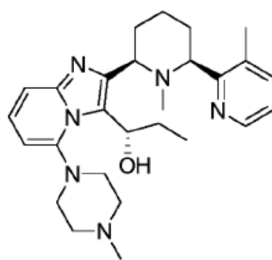
I-137



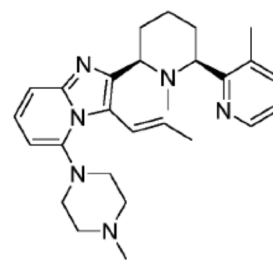
I-138



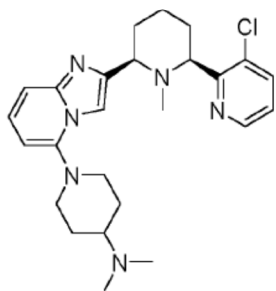
I-139



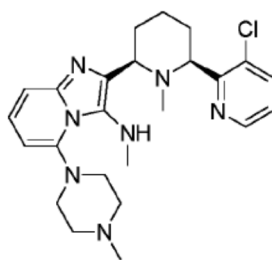
I-140



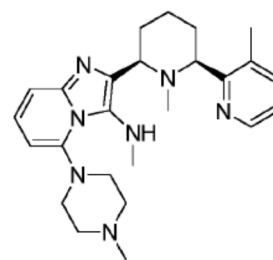
I-141



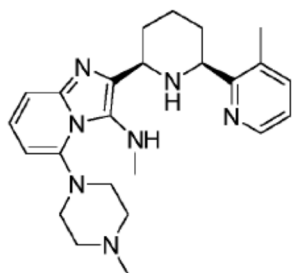
I-142



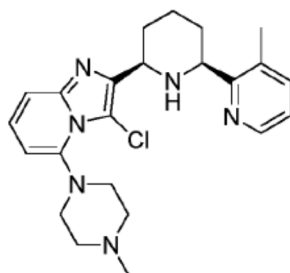
I-143



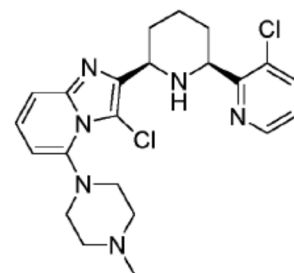
I-144



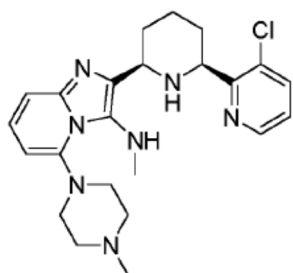
I-145



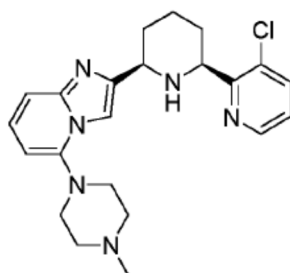
I-146



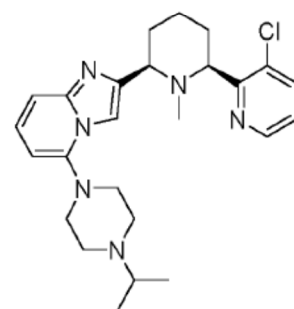
I-147



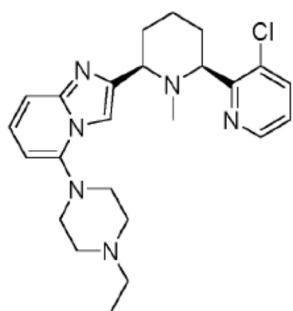
I-148



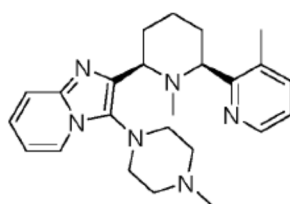
I-149



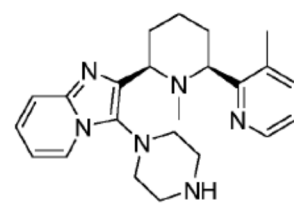
I-150



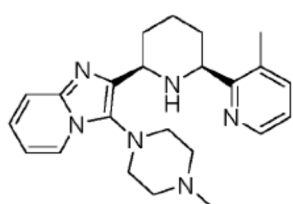
I-151



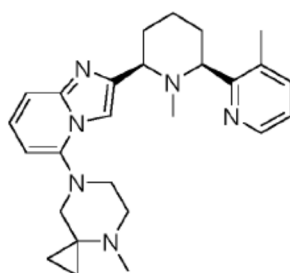
I-152



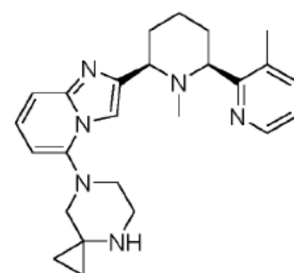
I-153



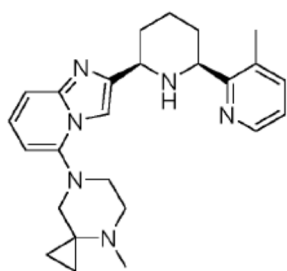
I-154



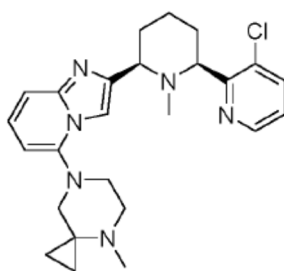
I-155



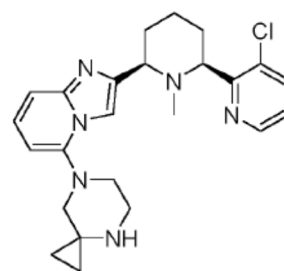
I-156



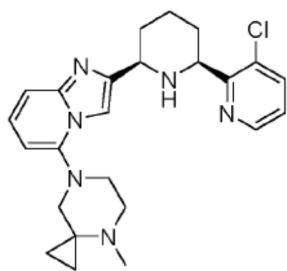
I-157



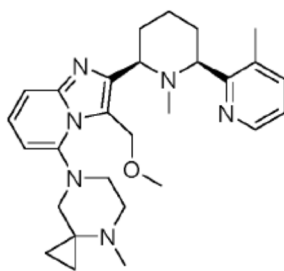
I-158



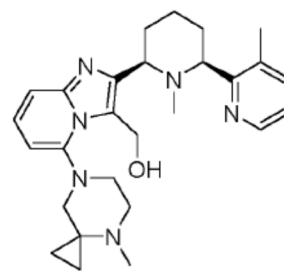
I-159



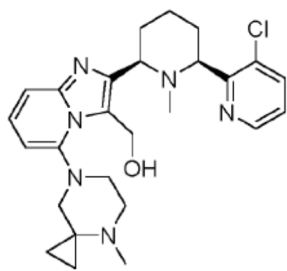
I-160



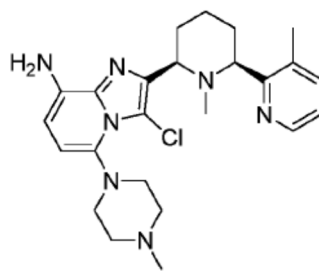
I-161



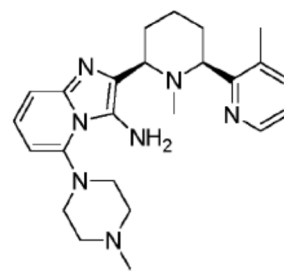
I-162



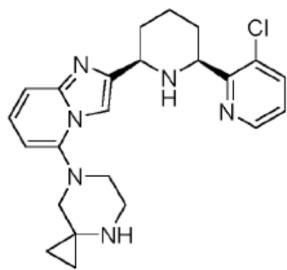
I-163



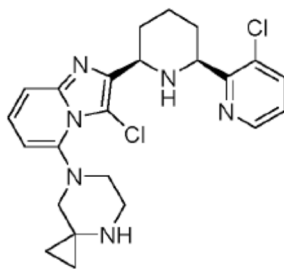
I-164



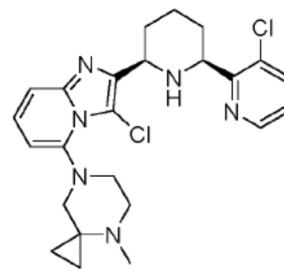
I-165



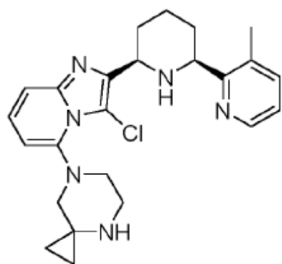
I-166



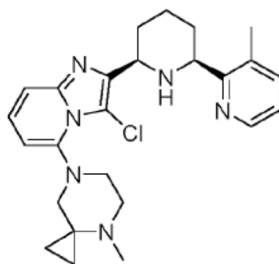
I-167



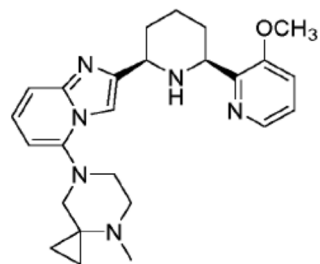
I-168



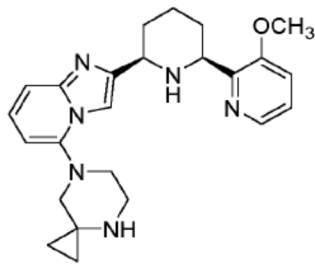
I-169



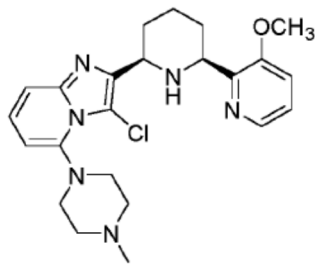
I-170



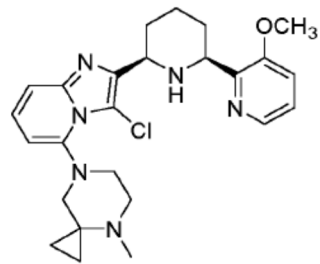
I-171



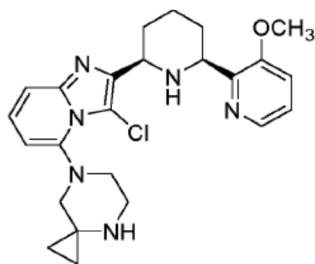
I-172



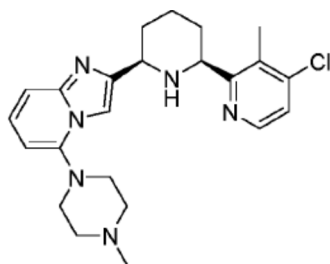
I-173



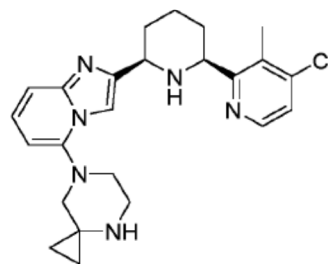
I-174



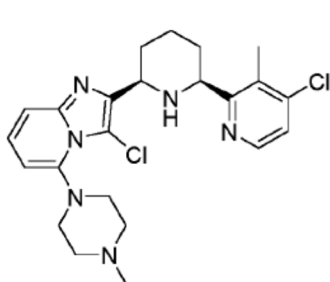
I-175



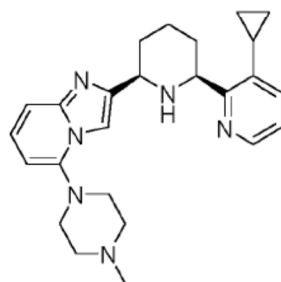
I-176



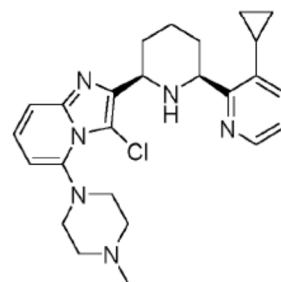
I-177



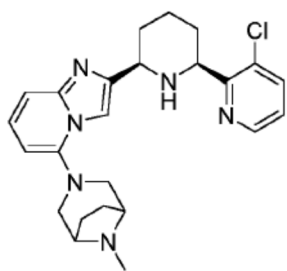
I-178



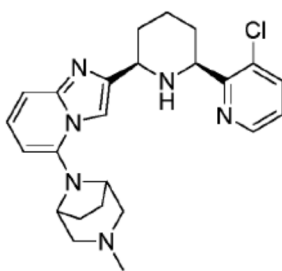
I-179



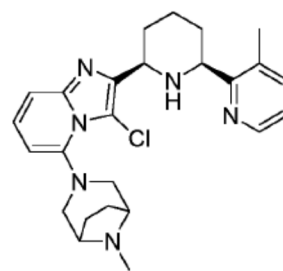
I-180



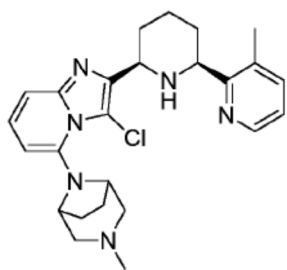
I-181



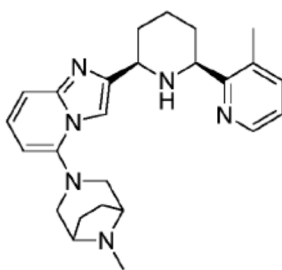
I-182



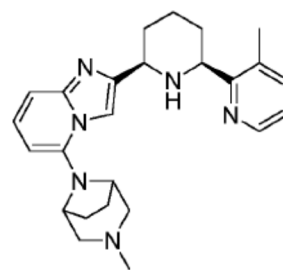
I-183



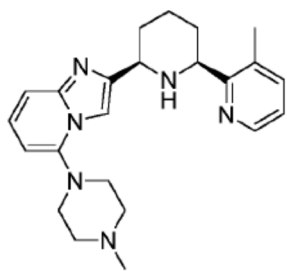
I-184



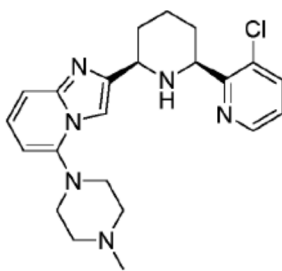
I-185



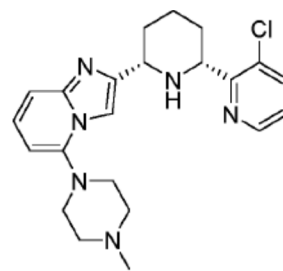
I-186



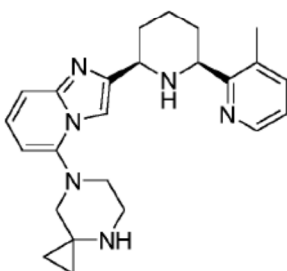
I-187



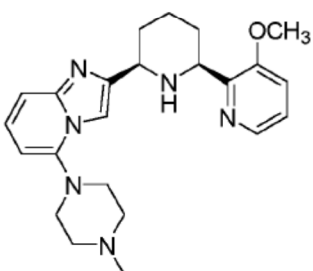
I-188



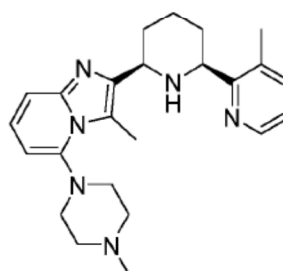
I-189



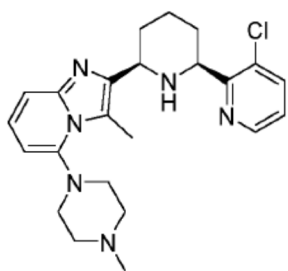
I-190



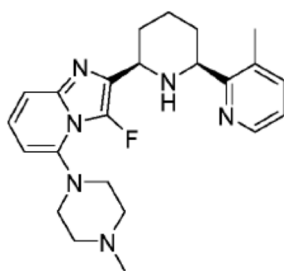
I-191



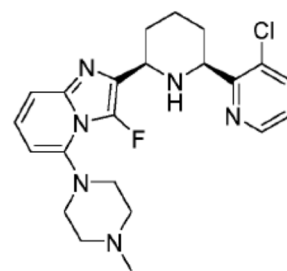
I-192



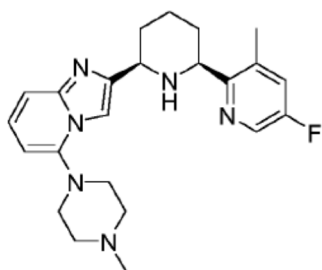
I-193



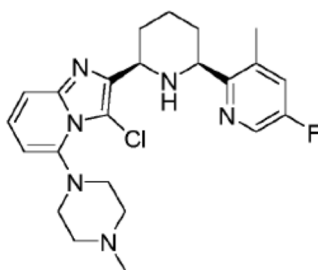
I-194



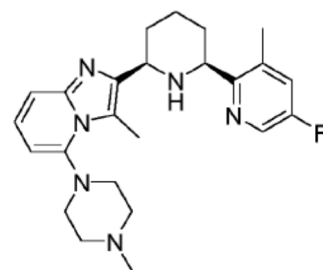
I-195



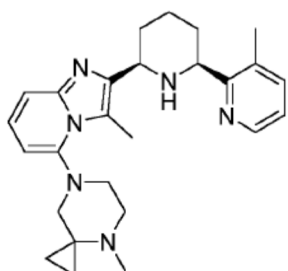
I-196



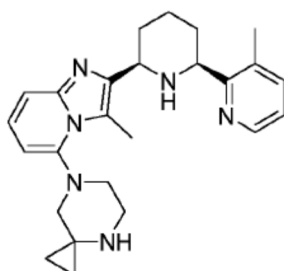
I-197



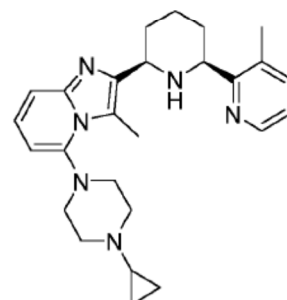
I-198



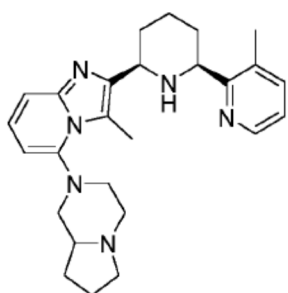
I-199



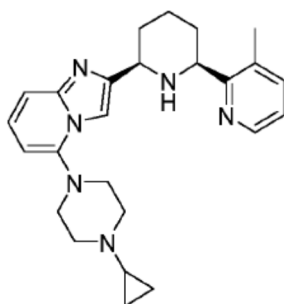
I-200



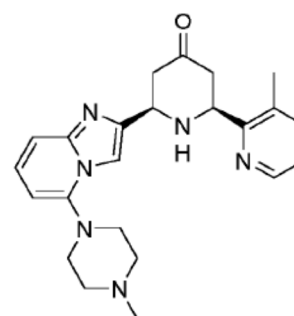
I-201



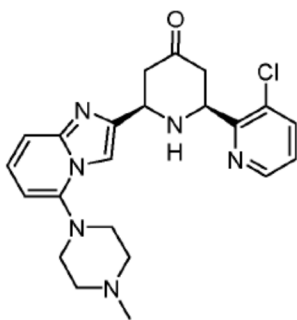
I-202



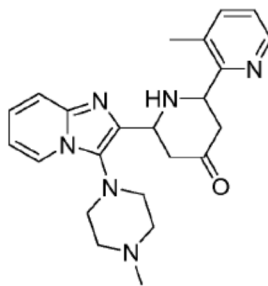
I-203



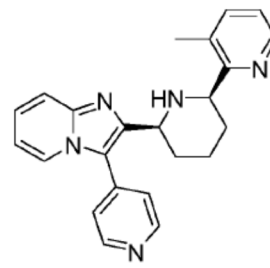
I-204



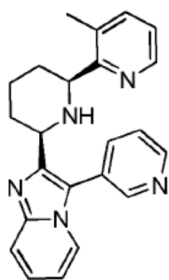
I-205



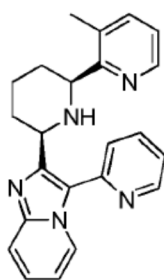
I-206



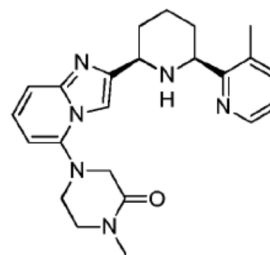
I-207



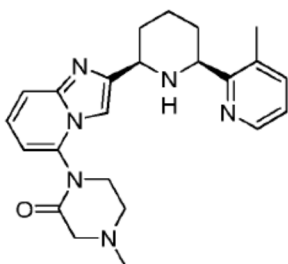
I-208



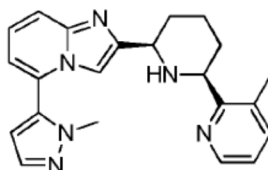
I-209



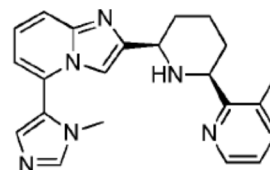
I-210



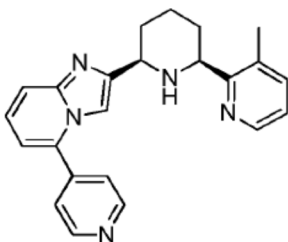
I-211



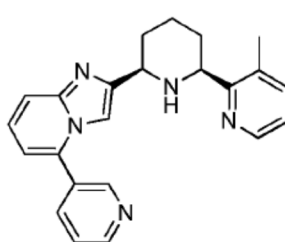
I-212



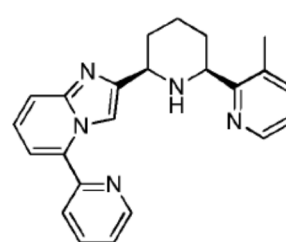
I-213



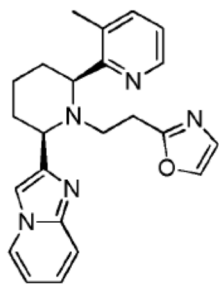
I-214



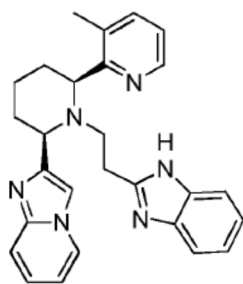
I-215



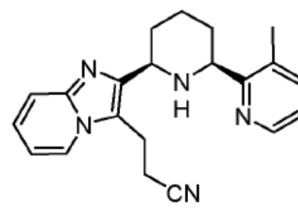
I-216



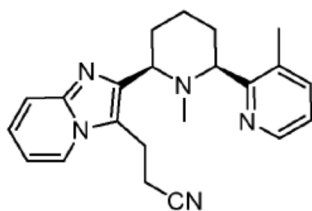
I-217



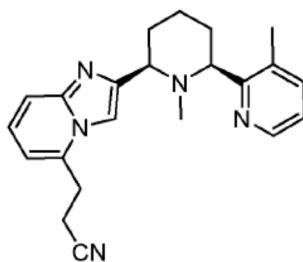
I-218



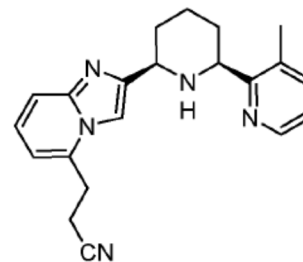
I-219



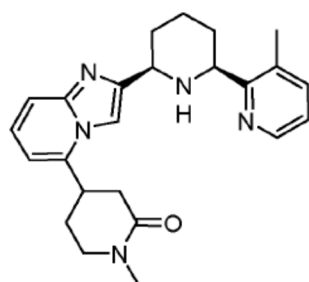
I-220



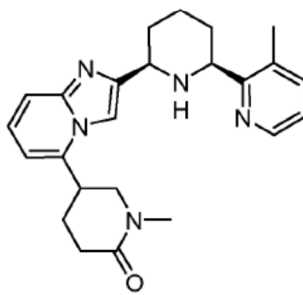
I-221



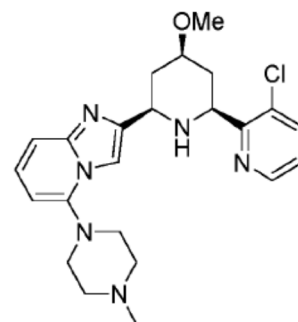
I-222



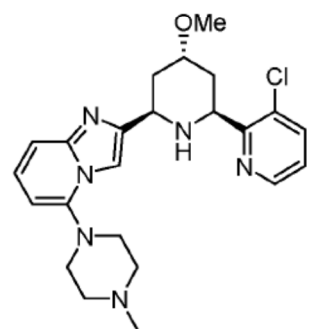
I-223



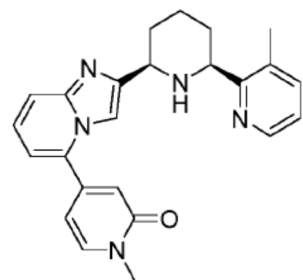
I-224



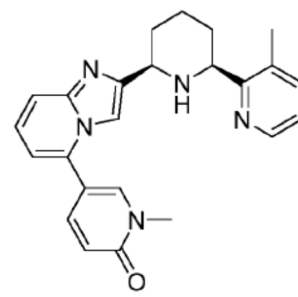
I-225



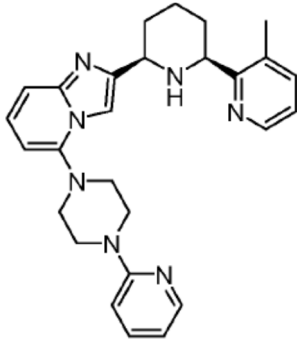
I-226



I-227



I-228

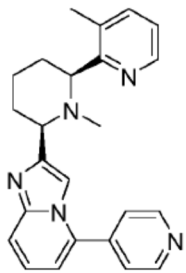


I-229

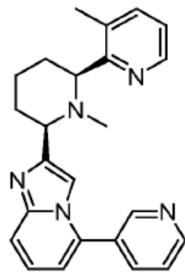
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 5 en donde la estereoquímica se asignó de forma arbitraria para **I-188** y **I-189**, y en donde el compuesto **I-149** corresponde a su racemato;

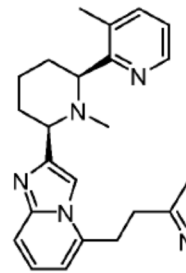
preferiblemente en donde el compuesto es:



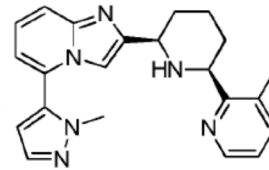
I-5



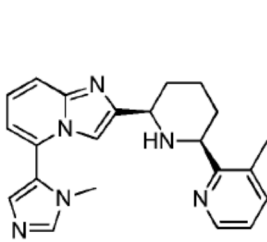
I-6



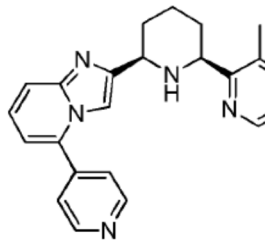
I-7



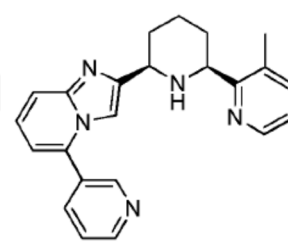
I-212



I-213

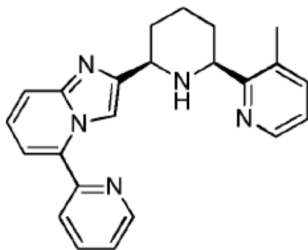


I-214



I-215

10



I-216

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma; o:
- 5
- para uso en tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en neuroma acústico, astrocitoma (grado I – astrocitoma pilocítico, grado II – astrocitoma de grado bajo, grado III – astrocitoma anaplásico, o grado IV – glioblastoma (GBM)), cordoma, linfoma del SNC, craneofaringioma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, glioma mixto, glioma del nervio óptico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastásico, oligodendroglioma, tumores hipofisarios, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), y schwannoma; o:
- 10
- para uso en tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en glioma del tronco encefálico, craneofaringioma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA), meduloblastoma, glioma del nervio óptico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), y tumor rabdoide; o:
- 15
- para uso en tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia,
- 20
- preferiblemente leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, o leucemia linfocítica crónica;
- 25
- policitemia vera, linfoma, preferiblemente enfermedad de Hodgkin o enfermedad no de Hodgkin); macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, y enfermedad de la cadena pesada; opcionalmente:
- en donde el paciente es un ser humano adulto.
- 30
16. Una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en tratar una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia primaria.
- 35
17. Una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en tratar una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia primaria seleccionada del grupo que consiste en síndrome de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis (WHIM); neutropenia congénita grave (SCN), preferiblemente SCN que surge de deficiencia en G6PC3; deficiencia en GATA2 (síndrome mono MAC); linfocitopenia T CD4+ idiopática (ICL); o síndrome de Wiskott-Aldrich.