

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 069**

51 Int. Cl.:

C07D 217/12 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/US2013/077235**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100719**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13821599 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2935222**

54 Título: **Inhibidores de PRMT5 y sus usos**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261745485 P
15.03.2013 US 201361790525 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2019

73 Titular/es:

EPIZYME, INC. (100.0%)
400 Technology Square, 4th Floor
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

DUNCAN, KENNETH, W.;
CHESWORTH, RICHARD;
BORIACK-SJODIN, PAULA ANN;
MUNCHHOF, MICHAEL, JOHN y
JIN, LEI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 069 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 PRMT5 y sus usos

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad en virtud del Título 35, artículo 119, inciso (e) del Código de los Estados Unidos, de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/745,485, presentada el 21 de diciembre de 2012, y de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/790,525, presentada el 15 de marzo de 2013.

Antecedentes de la invención

La regulación epigenética de la expresión génica es un determinante biológico importante de la producción de proteínas y la diferenciación celular y tiene una función patogénica importante en muchas enfermedades humanas.

10 La regulación epigenética implica la modificación de material genético hereditario sin cambiar su secuencia nucleotídica. Por lo general, la regulación epigenética está mediada por la modificación selectiva y reversible (por ejemplo, metilación) de ADN y proteínas (por ejemplo, histonas) que controlan la transición conformacional entre los estados transcripcionalmente activos e inactivos de la cromatina. Estas modificaciones covalentes pueden ser controladas por enzimas, como las metiltransferasas (por ejemplo, PRMT5), muchas de las cuales están asociadas con alteraciones genéticas específicas que pueden causar enfermedades humanas.

15 Las enzimas modificadoras de cromatina asociadas a enfermedades (por ejemplo, PRMT5) pueden tener una función en enfermedades como trastornos proliferativos, trastornos metabólicos y trastornos sanguíneos. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar moléculas pequeñas que sean capaces de inhibir la actividad de PRMT5.

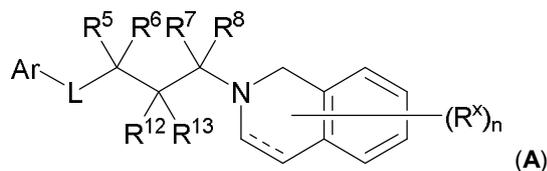
20 El documento WO 2011/079236 se refiere a compuestos que inhiben PRMT5 y composiciones para el uso en la detección y el tratamiento del cáncer.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

25 La proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5) cataliza la adición de dos grupos metilo a los dos átomos de nitrógeno ω -guanidino de arginina, dando como resultado ω -NG, N'-G-dimetilarginina simétrica (SDMA) de la proteína objetivo. PRMT5 funciona en el núcleo así como en el citoplasma, y sus sustratos incluyen histonas, proteínas espliceosomales, factores de transcripción (véase por ejemplo, Sun et al, PNAS (2011), 108: 20538-20543). PRMT5 generalmente funciona como parte de un complejo de proteínas de peso molecular. Si bien los complejos de proteínas de PRMT5 pueden tener una variedad de componentes, por lo general incluyen la proteína MEP50. Además, PRMT5 actúa junto con el cofactor SAM (S-adenosil metionina).

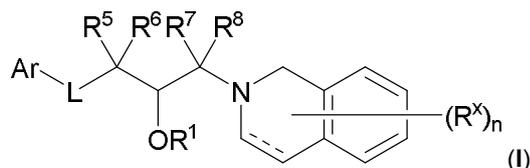
30 PRMT5 es un objetivo atractivo para la modulación dado su papel en la regulación de diversos procesos biológicos. Ahora se ha descubierto que los compuestos descritos en este documento y las composiciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son eficaces como inhibidores de PRMT5.

Estos compuestos tienen la Fórmula (A) general:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , R^{12} , R^{13} , n , L , y Ar son como se definen en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (I) general:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , n , L , y Ar son como se definen en la presente.

40 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), por ejemplo, de Fórmula (I)), o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son para uso en la inhibición de la actividad de PRMT5. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A), por ejemplo, de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la inhibición de PRMT5 que comprende poner en
10 contacto a PRMT5 con una cantidad efectiva de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. PRMT5 puede ser purificada o cruda, y puede estar presente en una célula, tejido, o un individuo. Por lo tanto, tales métodos comprenden la inhibición de la actividad de PRMT5, tanto *in vitro* como *in vivo*. En ciertas realizaciones, PRMT5 es de tipo salvaje PRMT5. En ciertas realizaciones, PRMT5 está sobreexpresada. En ciertas realizaciones, PRMT5 es un mutante. En ciertas realizaciones, PRMT5 está en una célula. En ciertas realizaciones, PRMT5 está
15 en un animal, por ejemplo, un humano. En algunas realizaciones, PRMT5 está en un individuo que es susceptible a los niveles normales de actividad de PRMT5 debido a una o más mutaciones asociadas con un sustrato de PRMT5. En algunas realizaciones, PRMT5 es en un individuo conocido o identificado por tener actividad anormal de PRMT5 (por ejemplo, sobreexpresión). En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado selecciona a PRMT5 por sobre otras metiltransferasas. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es aproximadamente al menos
20 10 veces selectivo, al menos 20 veces selectivo, al menos 30 veces selectivo, al menos 40 veces selectivo, al menos 50 veces selectivo, al menos 60 veces selectivo, al menos 70 veces selectivo, al menos 80 veces selectivo, al menos 90 veces selectivo, o al menos 100 veces selectivo en relación con una o más de otras metiltransferasas.

20 También se divulga en este documento un compuesto de Fórmula (A), por ejemplo, de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la modificación de la expresión génica en una célula que comprende poner en contacto a una célula con una cantidad efectiva de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En ciertas realizaciones, la célula está en cultivo *in vitro*. En ciertas realizaciones, la célula está en un animal, por ejemplo, un humano.

25 También se divulga en este documento un compuesto de Fórmula (A), por ejemplo, de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la modificación de la transcripción en una célula que comprende poner en contacto a una célula con una cantidad efectiva de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En ciertas realizaciones, la célula está en cultivo *in vitro*. En ciertas realizaciones, la célula está en un animal, por ejemplo, un humano.

30 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), por ejemplo, de Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por PRMT5 en un individuo que sufre de un trastorno mediado por PRMT5. En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por PRMT5 es un trastorno proliferativo, un trastorno metabólico, o un trastorno sanguíneo. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar el cáncer. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento de cáncer hematopoyético, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, o cáncer de páncreas. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar una hemoglobinopatía. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar una anemia falciforme. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar diabetes u obesidad. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es útil para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

40 También se divulgan en este documento compuestos útiles para el estudio de PRMT5 en fenómenos biológicos y patológicos, el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares mediadas por PRMT5, y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de PRMT5.

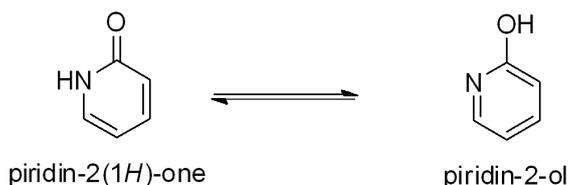
La presente solicitud se refiere a varias patentes otorgadas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, las cuales se incorporan aquí a modo de referencia.

45 Las definiciones de grupos funcionales y términos químicos específicos se describen en más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de conformidad con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a Ed., en su cubierta interior, y los grupos funcionales específicos son aquellos definidos en general en esa referencia. Además, los principios generales de química orgánica, así como fracciones funcionales específicas y su reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

55 Los compuestos descritos en este documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, puede existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereoisómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento pueden estar en forma de un enantiómero individual, diastereoisómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas utilizando métodos conocidos por los entendidos en la técnica, incluida cromatografía quiral líquida de alta presión (HPLC) y la

formación y cristalización de sales quirales; los isómeros preferidos se pueden preparar utilizando síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La presente descripción abarca además compuestos descritos en la presente, como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

Debe entenderse que los compuestos de la presente invención pueden representarse como diferentes tautómeros. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas están destinadas a ser incluidas en el ámbito de la presente invención, y el nombre de cualquier compuesto descrito en el presente documento no excluye cualquier forma tautómera.



A menos que se indique lo contrario, las estructuras que se ilustran en este documento también incluyen compuestos que difieren sólo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, la sustitución de ^{19}F con ^{18}F , o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C - o ^{14}C están dentro del alcance de la descripción. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

El término "alifático", como se usa aquí, incluye tanto hidrocarburos cíclicos (es decir, carbocíclicos) como acíclicos, saturados e insaturados, no aromáticos, de cadena recta (es decir, no ramificada) y ramificados. En algunas realizaciones, un grupo alifático está sustituido opcionalmente con uno o más grupos funcionales. Como apreciará el entendido en la técnica, en el presente documento "alifático" incluye alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y fracciones cicloalqueno.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y sub-rango dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " abarca C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , y alquilo C_{5-6} .

"Alquilo" se refiere a un radical de una cadena lineal o grupo hidrocarbonado saturado ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C_{1-20} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C_{1-10} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C_{1-9} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C_{1-8} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C_{1-7} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{1-6} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C_{1-5} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C_{1-4} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C_{1-3} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C_{1-2} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C_1 "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{2-6} "). Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), 3-pentanil (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3-metil-2-butanilo (C_5), amilo terciario (C_5), y n-hexilo (C_6). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C_7), n-octilo (C_8) y similares. En ciertas realizaciones, cada instancia de un grupo alquilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, por ejemplo, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} no sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_3$). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} sustituido.

En algunas realizaciones, un grupo alquilo está sustituido con uno o más halógenos. "Perhaloalquilo" es un grupo alquilo sustituido como se define aquí, donde todos los átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por un halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro o yodo. En algunas realizaciones, la fracción alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("perhaloalquilo C_{1-8} "). En algunas realizaciones, la fracción alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("perhaloalquilo C_{1-6} "). En algunas realizaciones, la fracción alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("perhaloalquilo C_{1-4} "). En algunas realizaciones, la fracción alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("perhaloalquilo C_{1-3} "). En algunas realizaciones, la fracción alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("perhaloalquilo C_{1-2} "). En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno son sustituidos por flúor. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno son sustituidos por cloro. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen $-\text{CF}_3$, CF_2CF_3 , $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CFCl}_2$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$, y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical de una cadena lineal o grupo hidrocarburo ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces doble carbono-carbono y no hay enlaces triples ("alquenilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). Uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (como en 2-butenil) o terminales (como en 1-butenil). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos antes mencionados alquenilo C₂₋₄, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), y similares. En ciertas realizaciones, cada instancia de un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, por ejemplo, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ sustituido.

"Alquinilo" se refiere a un radical de una cadena lineal o grupo hidrocarburo ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono y opcionalmente uno o más enlaces dobles ("alquinilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). Uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (como en 2-butenilo) o terminales (como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, entre otros, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₆ incluyen los grupos antes mencionados alquinilo C₂₋₄, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈) y similares. En ciertas realizaciones, cada instancia de un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, por ejemplo, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

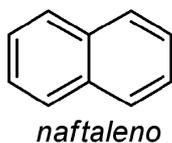
"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo no aromático cíclico de hidrocarburo que tiene de un anillo de 3 a 14 átomos de carbono ("carbociclilo C₃₋₁₄") y heteroátomos cero en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene un anillo de 3 a 10 átomos de carbono ("carbociclilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene un anillo de 3 a 8 átomos de carbono ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene un anillo de 3 a 6 átomos de carbono ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene un anillo de 3 a 6 átomos de carbono ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene un anillo de 5 a 10 átomos de carbono ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₆ incluyen, entre otros, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₈ incluyen, entre otros, los grupos mencionados anteriormente carbociclilo C₃₋₆, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo [2.2.1] heptanilo (C₇), biciclo [2.2.2] octanilo (C₈) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₁₀ incluyen, entre otros, los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro [4.5] decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos precedentes, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es o bien monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o es un sistema de anillo fusionado, en puente o espiro-fusionado, como el sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede ser saturado o parcialmente insaturado. "Carbociclilo" incluye también sistemas de anillo donde el anillo carbociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo, y en tales casos, la cantidad de átomos de carbono designa la cantidad de átomos de carbono en el sistema de anillo carbocíclico. En ciertas realizaciones, cada instancia de un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, por ejemplo, no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene un anillo de 3 a 14 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene un anillo de 3 a 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene un anillo de 3 a 8 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene un anillo de 3 a 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃₋₆").

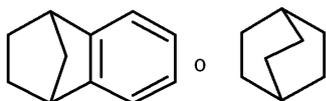
- átomos de carbono ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene un anillo de 5 a 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene un anillo de 5 a 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos antes mencionados cicloalquilo C₅₋₆, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos antes mencionados cicloalquilo C₃₋₆, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). En ciertas realizaciones, cada instancia de un grupo cicloalquilo está no sustituido de forma independiente (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.
- "Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 3-14 miembros"). En ciertas realizaciones, heterociclilo o heterocíclico se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 3-10 miembros"). En grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como permita la valencia. El grupo heterociclilo es o bien monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o es un sistema de anillo fusionado, en puente o espiro-fusionado, como el sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los sistemas de anillo bicíclico heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillo donde el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo, donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillo donde el anillo de heterociclilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en tales casos, la cantidad de miembros en el anillo designa la cantidad de miembros en el anillo en el sistema de anillo de heterociclilo. En ciertas realizaciones, cada instancia de heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, por ejemplo, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-10 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-10 miembros sustituido.
- En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo se refiere a un sistema de anillo no aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo se refiere a un sistema de anillo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo se refiere a un sistema de anillo no aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- Los grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azirdinilo, oxiranilo y tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azetidínilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolilo-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, entre otros, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, entre otros, triazolínilo, oxadiazolínilo y tiadiazolínilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, entre otros, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, entre otros, triazinanilo, oxadiazinanilo, tiadiazinanilo, oxatiazinanilo y dioxazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros fusionado a un anillo de arilo C₆ (también denominado anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, entre otros, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros fusionado a un anillo de arilo (también denominado anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, entre otros, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.
- "Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico), de 4n + 2 (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica), que tiene 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos en el sistema de anillo aromático ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; por ejemplo, fenilo). En

- algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; por ejemplo, naftilo, tales como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" incluye también sistemas de anillo donde el anillo arilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico, donde el radical o el punto de unión está en el anillo arilo, y en tales casos, la cantidad de átomos de carbono designa la cantidad de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. En ciertas realizaciones, cada instancia de un grupo arilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, por ejemplo, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.
- "Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático de 5 a 14 miembros, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico), de $4n + 2$ (por ejemplo, que tiene 6 o 10 π electrones compartidos en una disposición cíclica), que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo aromático, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En ciertas realizaciones, heteroarilo se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico, de $4n + 2$, que tiene átomos de carbono en el anillo aromáticos y 1 a 4 heteroátomos en el anillo previstas en el sistema de anillo aromático, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como permita la valencia. Los sistemas de anillo bicíclico heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo donde el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en tales casos, la cantidad de miembros en el anillo designa la cantidad de miembros en el anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" incluye también sistemas de anillo donde el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo o arilo, y en tales casos, la cantidad de miembros en el anillo designa la cantidad de miembros en el anillo en el sistema de anillo (heteroarilo/arilo) fusionado. Los grupos heteroarilo bicíclicos donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, por ejemplo, el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).
- En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 a 14 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo aromático, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo aromático, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo aromático, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo aromático, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas realizaciones, cada instancia de un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, por ejemplo, no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros sustituido.
- Los grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, entre otros, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, entre otros, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen cuatro heteroátomos incluyen, entre otros, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, entre otros, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, entre otros, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos, incluyen, entre otros, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizínilo y purínilo. Los grupos heteroarilo 6,6, bicíclicos, incluyen, entre otros, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

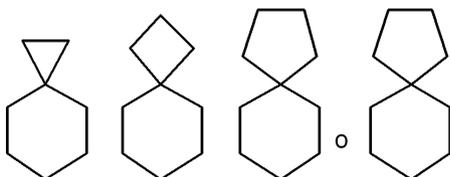
"Fusionado" u "orto-fusionado" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común, por ejemplo,



- 5 "En puente" se refiere a un sistema de anillo que contiene (1) un átomo de cabeza de puente o un grupo de átomos que conectan dos o más posiciones no adyacentes del mismo anillo; o (2) un átomo de cabeza de puente o grupo de átomos que conectan dos o más posiciones de los diferentes anillos de un sistema de anillo y, por lo tanto, no forman un anillo orto-fusionado, por ejemplo,



- 10 "Espiro" o "espiro-fusionado" se refiere a un grupo de átomos que conectan al mismo átomo de un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico (acoplamiento geminal), formando de este modo un anillo, por ejemplo,



También se contempla la espiro-fusión en un átomo de cabeza de puente.

- 15 "Parcialmente insaturado" se refiere a un grupo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" comprende anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no incluye grupos aromáticos (por ejemplo, grupos arilo o heteroarilo), tal como se definen aquí. Del mismo modo, "saturado" se refiere a un grupo que no contiene un enlace doble o triple, es decir, contiene todos los enlaces simples.

- 20 En algunas realizaciones, los grupos alifáticos, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen aquí, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupo alquilo "no sustituido" o "sustituido"; grupo alifático "no sustituido" o "sustituido"; grupo alquenilo "no sustituido" o "sustituido"; grupo alquinilo "no sustituido" o "sustituido"; grupo carbociclilo "no sustituido" o "sustituido"; grupo heterociclilo "no sustituido" o "sustituido"; grupo arilo "no sustituido" o "sustituido"; o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye con un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no se transforma de forma espontánea, como por transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo y, cuando se sustituye más de una posición en una estructura, el sustituyente es o bien el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" incluye la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, lo que comprende cualquiera de los sustituyentes descritos en este documento, que se traduce en la formación de un compuesto estable. La presente descripción contempla todas y cada una de estas combinaciones realizadas con el fin de llegar a un compuesto estable. A los fines de esta divulgación, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado aquí descrito que satisfaga las valencias de los heteroátomos y los resultados en la formación de una fracción estable.

- 35 Los sustituyentes de átomos de carbono ejemplares incluyen, a modo no taxativo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y

heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

5 cada instancia de R^{aa} se selecciona de forma independiente entre alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros o se unen dos grupos R^{aa} para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

10 cada instancia de R^{bb} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros o se unen dos grupos R^{bb} para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

15 cada instancia de R^{cc} se selecciona de forma independiente entre alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros o se unen dos grupos R^{cc} para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

20 cada instancia de R^{dd} se selecciona de forma independiente entre halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} o dos grupos sustituyentes geminales R^{dd} pueden unirse para formar =O o =S;

25 cada instancia de R^{ee} se selecciona de forma independiente entre alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

30 cada instancia de R^{ff} se selecciona de forma independiente entre alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros o se unen dos grupos R^{cc} para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con grupos 0, 1, 2, 3, 4, o 5 R^{gg}; y

35 cada instancia de R^{gg} es, independiente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(C₁₋₆ alquilo)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S) Salquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(C₁₋₆ alquilo)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, o dos sustituyentes geminales R^{gg} pueden unirse para formar =O o =S, donde X⁻ es un contraión;

40 "Contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-sulfónico ácido 5-sulfonato, ácido-2-sulfonato etan-1-sulfónico, y similares) e iones carboxilato (por

ejemplo, acetato, etanoato, propanoato de , benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I).

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos, como permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, a modo no taxativo, hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros o se unen dos grupos R^{cc} para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} , donde R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se los definió anteriormente.

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector nitrógeno (también llamado grupo protector amino). Los grupos protectores nitrógeno incluyen, a modo no taxativo, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, alquilo C_{1-10} (por ejemplo, aralquilo, heteroaralquilo), C_{2-10} alquenilo, alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} , y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} y donde R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores nitrógeno son conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts, 3^{era} edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores nitrógeno amida (por ejemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$) incluyen, a modo no taxativo, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanil, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino) acetamida, 3- (p-hidroxifenil) propanamida, 3- (o-nitrofenil) propanamida, 2-metil-2- (o -nitrofenoxi) propanamida, 2-metil-2- (o-fenilazofenoxi) propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinaamida, N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida y o-(benzoiloximetil) benzamida.

Los grupos protectores nitrógeno carbamato (por ejemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$) incluyen, a modo no taxativo, carbamato de metilo, etilo carbamante, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9- (2-sulfo) fluorenilmetilo, carbamato de fluorenilmetilo de 9- (2,7-dibromo), 2,7-di-t-butil- [9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)] carbamato de metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4- metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (Hz), 1- (1-adamantil) carbamato -1-metiletil (Adpoc), carbamato-2-haloetilo 1,1-dimetil, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), 1 metil-1- (4-bifenilil) etil carbamato (Bpoc), 1- (3,5-di-t-butilfenil) carbamato -1-metiletil (t-Bumeoc), 2- (2'- y 4'- piridil) carbamato de etilo (Pyoc), 2- (N, N- dicitlohexilcarboxamido) carbamato de etilo, carbamato de t-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), 1- carbamato isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (COC), carbamato de 4-nitrocinaamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (MSZ), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de etilo 2- (p- toluenosulfonil), carbamato de [2- (1,3-ditanilo)] metil (dmoc), carbamato de 4-metiltofenoil (MTPC), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioethyl (PEOC), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (PPOC), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de bencilo p- (dihidroxiboril), carbamato de 5- benciloxazolilmetilo, 2- (trifluorometil) -6-carbamato cromonilmetilo (Troc), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, fenil (o-nitrofenil) carbamato de metilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de p- deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de o- (N, N-dimetilcarboxamido) bencilo, carbamato de propilo 1,1-dimetil-3- (N, N-dimetilcarboxamido), carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de metilo di (2-piridil), carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de bencilo p- (p'- metoxifenilazo), carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de etilo 1-metil-1- (3,5-dimetoxifenil), carbamato de etilo 1-metil-1- (p-fenilazofenil), carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de etilo 1-metil-1- (4-piridil), carbamato de fenilo, carbamato de bencilo p- (fenilazo), carbamato de 2,4,6-tri-t-butilfenilo, carbamato de bencilo 4- (trimetilamonio) y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos protectores nitrógeno sulfonamida (por ejemplo, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$) incluyen, a modo no taxativo, p-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6, trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2, 4,6-

5 trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (PME), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (MTE), 4-metoxibencenosulfonamida (MBS), 2,4, 6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (IMDS), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (PbarraMC), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4- (4', 8'-dimetoxinaftilmetil) bencenosulfonamida (DNMBS), bencil sulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

10 Otros grupos protectores nitrógeno incluyen, a modo no taxativo, fenotiazinil-(10)derivado de acilo, derivado de *N'*-*p*-toluenosulfonil aminoacilo, derivado de *N'*-fenilaminotioacil derivado de *N*-benzoilfenilalanil, derivado de *N*-acetilmetionina, 4,5-difenil -3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 5-sustituido 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 5-sustituido 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 1-sustituido 3,5 -dinitro-4-piridona, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*- [2- (trimetilsilil) etoxi] metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo -3-pirolin-3-il) amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di (4-metoxifenil) metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N* - [(4-metoxifenil) difenilmetil] amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PHF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileneamina, *N*-ferrocenilmetilamino (FCM), *N*-2-picolilamino *N'*-óxido, *N*-1,1 -dimetilmetileneamina, *N*-bencilideneamina, *N*-*p*-metoxibencilideneamina, *N*-difenilmetileneamina, *N*-[(2-piridil) mesitil] metileneamina, *N*- (*N'*, *N'*-dimetilaminometileno) amina, *N*, *N'*-isopropilidenediamina, *N*-*p*-nitrobencilideneamina, *N*-salicilideneamina, *N*-5-clorosalicilideneamina, *N*- (5-cloro-2-hidroxifenil) fenilmetileneamina, *N*-ciclohexilideneamina, *N*- (5, 5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil) amina, derivado de *N*-borano, *N*-difenilborónico, *N*-[fenil (pentacarbonilcromo-0 tungsten) carbonil]amina, quelato *N*-cobre, quelato *N*-zinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (DPP), dimetilfosfinamida (MPT), difenilfosfinamida (PPT), fosforamidatos dialquil, dibencilico fosforamidato, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (NPS), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinasulfenamida (Npys).

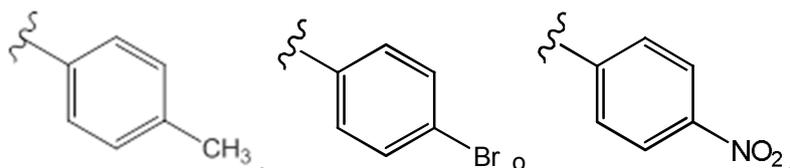
25 En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector oxígeno (también llamado grupo protector hidroxilo). Los grupos protectores oxígeno incluyen, a modo no taxativo, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, donde R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se definen en la presente. Los grupos protectores oxígeno son conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.

30 Los grupos protectores oxígeno ejemplares incluyen, a modo no taxativo, metilo, metoxilmetilo (MOM), metiltiometilo (MTM) , *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsililo) metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi) metilo (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2, 2, 2-tricloroetoximetilo, bis (2-cloroetoxi) metilo, 2-(trimetilsilil) etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S, S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil) fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1, 4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-octahidro-7, 8, 8-trimetil-4, 7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-clorpetoxi) etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2, 2, 2 tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil) etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2, 4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, 3, 4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2, 6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo *N*-óxido, difenilmetilo, *p*, *p'*-dinitrobencidrililo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di (*p*-metoxifenil) fenilmetilo, tri (*p*-metoxifenil) metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil) difenilmetilo, 4, 4', 4"-tris (4, 5-diclorofthalimidofenil) metilo, 4, 4', 4"-tris (lewlinoiloxifenil) metilo, 4, 4', 4"-tris (benzoiloxifenil) metilo, 3- (imidazol-1-il) bis (4', 4"-dimetoxifenil) metilo, 1, 1-bis (4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil) xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo) antrilo, 1, 3-benzodisulfuran-2-ilo, bencisotiazolilo S, S-dióxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMP), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, 50 dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4, 4-(etileneditio) pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2, 4, 6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de *t*-butilo (BOC), alquil metilo carbonato, 9-fluorenilmetilo carbonato (Fmoc), alquil etil carbonato, alquil 2, 2, 2-tricloroetil carbonato (Troc), 2- (trimetilsilil) etil carbonato (TMSEC), 2-(fenilsulfonil) etil carbonato (Psec), 2-(trifenilfosfonio) etil carbonato (Peoc), alquil isobutil carbonato, alquil vinil carbonato, alquil alil carbonato, alquil *p*-nitrofenil carbonato, alquil bencil carbonato, alquil *p*-metoxibencilo carbonato, alquil 3, 4-dimetoxibencil carbonato, alquil *o*-nitrobencil carbonato, alquil *p*-nitrobencil carbonato, alquil S-bencil tiocarbonato, 4-etoxi-1-naftil carbonato, metil ditiocarbonato, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil) benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi) etilo, 4-(metiltiometoxi) butirato, 2-(metiltiometoximetil) benzoato, 2, 6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2, 6-dicloro-4-(1, 1, 3, 3-tetrametilbutil) fenoxiacetato, 2, 4-bis (1, 1-dimetilpropil) fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxiacilo) benzoato, α -naftoato, nitrato, alquil *N*, *N*, *N'*, *N'*-tetrametilfosforodiamidato, alquil *N*-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfotioilo, alquil 2, 4-dinitrofenilsulfenato, sulfato, metanosulfonato (mesilato),

bencilsulfonato y tosilato (Ts).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector azufre (también llamado grupo protector tiol). Los grupos protectores oxígeno incluyen, a modo no taxativo, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, donde R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se definen en la presente. Los grupos protectores azufre son conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.

Como se usa en este documento, "grupo saliente" o "LG" es un término conocido en la técnica para referirse a un fragmento molecular que se desliga de un par de electrones a partir de la separación del enlace heterolítico, en donde el fragmento molecular es un anión o molécula neutra. Véase, por ejemplo, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502). Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, a modo no taxativo, haluros (tales como cloruro, bromuro o yoduro), alcocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, alcanosulfoniloxi, arenosulfoniloxi, alquilo-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi), arilcarboniloxi, ariloxi, metoxi, N, O-dimetilhidroxilamino, sales pixilo, haloformiatos, $-NO_2$, trialkilamonio, y arilyodonio. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un éster de ácido sulfónico. En algunas realizaciones, el éster de ácido sulfónico comprende la fórmula $-OSO_2R^{LG1}$ donde R^{LG1} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{LG1} es alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{LG1} es metilo. En algunas realizaciones, R^{LG1} es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^{LG1} es arilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{LG1} es fenil sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{LG1} es:



En algunos casos, el grupo saliente es toluenosulfonato (tosilato, Ts), metanosulfonato (mesilato, Ms), *p*-bromobencenosulfonilo (brosilato, Bs) o trifluorometanosulfonato (triflato, Tf). En algunos casos, el grupo saliente es un brosilato (*p*-bromobencenosulfonilo). En algunos casos, el grupo saliente es un nosilato (*p*-nitrobencenosulfonilo). En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo que contiene sulfonato. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo tosilato. El grupo saliente puede ser también un óxido de fosfina (por ejemplo, formado durante una reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno, como un epóxido o sulfato cíclico.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se muestran en mayor detalle en Descripción detallada, Ejemplos y Reivindicaciones. La presente divulgación no pretende limitarse en modo alguno al listado de sustituyentes ejemplares mencionado anteriormente.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares exageradas y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, 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 de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, metanosulfonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalino-térreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, sales cuaternarias.

Un "individuo" para quien se contempla la administración incluye, a modo no taxativo, los seres humanos (por ejemplo, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un individuo pediátrico (por ejemplo, niño, adolescente) o un individuo adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o mayores adultos)) y/o en

5 otros animales no humanos, por ejemplo, mamíferos no humanos (por ejemplo, primates (por ejemplo, macaco cangrejero, macaco rhesus); mamíferos comercialmente relevantes, tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros), aves (por ejemplo, aves comercialmente relevantes, tales como pollos, patos, gansos, y/o pavos), roedores (por ejemplo, ratas y/o ratones), reptiles, anfibios y peces. En ciertas realizaciones, el animal no humano es un mamífero. El animal no humano puede ser un hombre o una mujer, en cualquier etapa de desarrollo. Un animal no humano puede ser un animal transgénico.

"Trastorno", "enfermedad" y "dolencia" se usan indistintamente en el presente documento.

10 "Tratar", "tratando" y "tratamiento" comprenden una acción que se produce mientras un individuo padece un trastorno que reduce la gravedad del trastorno o retarda o retrasa el avance del trastorno ("tratamiento terapéutico"). "Tratar", "tratar" y "tratamiento" también comprende una acción que se produce antes de que un individuo comience a padecer un trastorno y que inhibe o reduce la gravedad del trastorno ("tratamiento profiláctico").

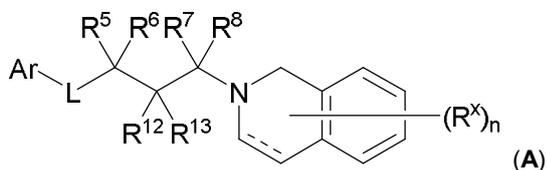
15 Una "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, por ejemplo, tratar el trastorno. Como apreciará el entendido en la técnica, la cantidad efectiva de un compuesto descrito en este documento puede variar en función de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, el trastorno que se está tratando, el modo de administración y la edad y la salud del individuo. Una cantidad efectiva abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico.

20 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para brindar un beneficio terapéutico en el tratamiento de un trastorno o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con el trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que brinda un beneficio terapéutico en el tratamiento del trastorno. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

25 Una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para evitar una enfermedad, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o evitar su reaparición. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que brinda un beneficio profiláctico en la prevención del trastorno. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

30 Tal como se utiliza aquí, el término "metiltransferasa" representa enzimas de tipo transferasa que son capaces de transferir un grupo metilo de una molécula donante a una molécula aceptora, por ejemplo, un residuo de aminoácido de una proteína o una base nucleica de una molécula de ADN. Las enzimas metiltransferasas utilizan típicamente un grupo metilo reactivo unido a azufre en S-adenosil metionina (SAM) como donante de metilo. En algunas realizaciones, una metiltransferasa como se describe en el presente documento es una proteína metiltransferasa. En algunas realizaciones, una metiltransferasa como se describe en el presente documento es una histona metiltransferasa. Las histonas metiltransferasas (HMT) son enzimas modificadoras de histonas, (incluyendo la histona-lisina N-metiltransferasa y la histona-arginina N-metiltransferasa), que catalizan la transferencia de uno o más grupos metilo a residuos de lisina y arginina de proteínas histonas. En ciertas realizaciones, una metiltransferasa como se describe en el presente documento es una histona-arginina N-metiltransferasa.

35 Como se describió en general anteriormente, en la presente se proporcionan compuestos útiles como inhibidores de PRMT5. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

----- representa un enlace simple o doble;

R¹² es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

45 R¹³ es hidrógeno, halógeno, opcionalmente sustituido C₁₋₃

alquilo, -NR^{A1}R^{A2}, o -OR¹;

R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente hidrógeno, C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, o un grupo protector nitrógeno, o R^{A1} y R^{A2} se toman junto con el átomo de nitrógeno interviniente para

formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3-6 miembros;

R^1 es hidrógeno, R^z , o $-C(O)R^z$, donde R^z es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

L es $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)O-$, o $-OC(O)N(R)-$;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

- 5 Ar es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y , según permita la valencia; o

Ar es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico que tiene 1-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y , según permita la valencia;

- 10 cada R^y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-NO_2$, alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^B C(O)R^A$, $-NR^B C(O)N(R^B)_2$, $-NR^B C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^B C(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^B C(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^B C(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^B SO_2R^A$, o $-SO_2N(R^B)_2$;

cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 20 cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, o alifático opcionalmente sustituido;

- 25 cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, $-CN$, alifático opcionalmente sustituido, $-OR'$, y $-N(R'')_2$;

R' es hidrógeno o alifático opcionalmente sustituido;

cada R'' es independientemente hidrógeno o alifático opcionalmente sustituido, o dos R'' se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo heterocíclico; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, según permita la valencia.

- 30 En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado está en forma de base libre. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como se define en general en la presente. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de hidrocioruro del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de tartrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de monotartrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de bitartrato del mismo.

En algunas realizaciones, el carbono unido a R^{12} tiene estereoquímica-(S). En algunas realizaciones, el carbono unido a R^{12} tiene estereoquímica-(R). En algunas realizaciones, el carbono unido a R^{13} tiene estereoquímica-(S). En algunas realizaciones, el carbono unido a R^{13} tiene estereoquímica-(R).

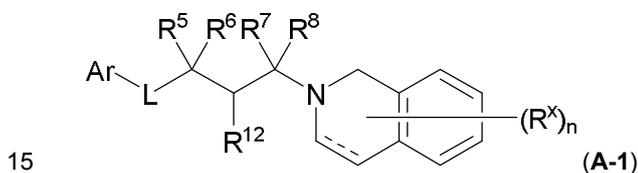
- 40 Como se definió en general anteriormente, R^{12} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{12} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{12} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^{12} es alquilo C_1 opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilo o trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^{12} es alquilo C_2 opcionalmente sustituido, por ejemplo, etilo. En ciertas realizaciones, R^{12} es alquilo C_3 opcionalmente sustituido, por ejemplo, propilo. En ciertas realizaciones, R^{12} es fluoro, siempre que R^{13} no sea $-OR^1$. En ciertas realizaciones, R^{12} es cloro, siempre que R^{13} no sea $-OR^1$. En ciertas realizaciones, R^{12} es bromo, siempre que R^{13} no sea $-OR^1$. En ciertas realizaciones, R^{12} es yodo, siempre que R^{13} no sea $-OR^1$.

- 50 Como se definió en general anteriormente, R^{13} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-NR^{A1}R^{A2}$, o $-OR^1$. En ciertas realizaciones, R^{13} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{13} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^{13} es alquilo C_1 opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilo o trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^{13} es alquilo C_2 opcionalmente sustituido, por ejemplo, etilo. En ciertas realizaciones, R^{13} es alquilo C_3 opcionalmente sustituido, por ejemplo, propilo. En ciertas realizaciones, R^{13} es fluoro. En ciertas realizaciones, R^{13} es cloro. En ciertas

realizaciones, R¹³ es bromo. En ciertas realizaciones, R¹³ es yodo.

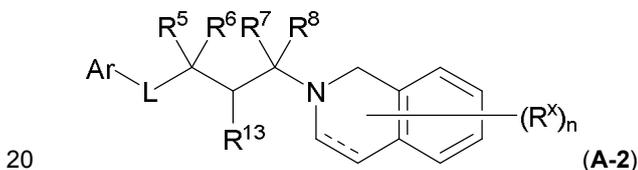
En algunas realizaciones, ambos R¹² y R¹³ son alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹² es halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro, o yodo, siempre que R¹³ no sea -OR¹. En algunas realizaciones, R¹³ es halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro, o yodo. En algunas realizaciones, ambos R¹² y R¹³ son halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro, o yodo. En algunas realizaciones, R¹² es halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro, o yodo y R¹³ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹² es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹³ es halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro, o yodo. En algunas realizaciones, R¹³ es -OR¹. En algunas realizaciones, R¹² es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹³ es -OR¹. En algunas realizaciones, R¹² es hidrógeno y R¹³ es -OR¹. En algunas realizaciones, R¹² es hidrógeno y R¹³ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹² es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R¹³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² es halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro, o yodo y R¹³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² es hidrógeno y R¹³ es halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro, o yodo.

Por ejemplo, en algunas realizaciones de fórmula (A), donde R¹³ es hidrógeno, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-1):



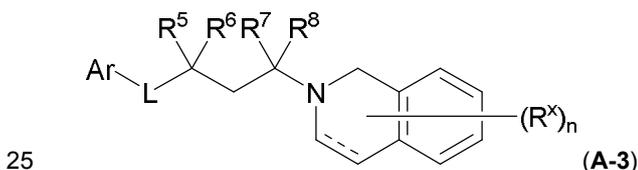
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^x, R¹², n, L, y Ar son como se describe en la presente.

En algunas realizaciones de fórmula (A), donde R¹² es hidrógeno, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-2):



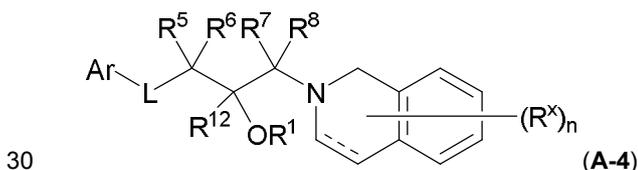
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^x, R¹³, n, L, y Ar son como se describe en la presente.

En algunas realizaciones de fórmula (A), donde ambos R¹² y R¹³ son hidrógeno, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-3):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^x, n, L, y Ar son como se describe en la presente.

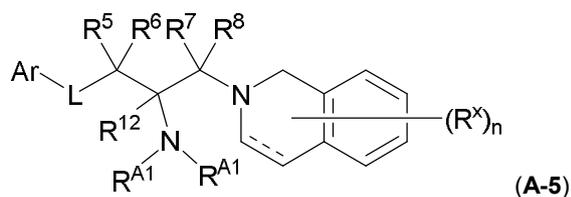
En algunas realizaciones de fórmula (A), donde R¹³ es -OR¹, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-4):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^x, R¹², n, L, y Ar son como se describe en la presente.

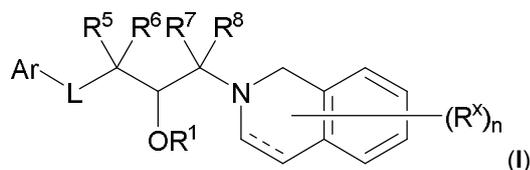
En algunas realizaciones de fórmula (A), donde R¹³ es -OR¹, la presente divulgación proporciona un compuesto de

fórmula (A-5):



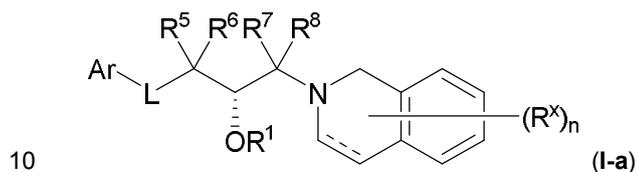
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^x, R¹², R^{A1}, R^{A2}, n, L, y Ar son como se describe en la presente.

- 5 En algunas realizaciones de fórmula (A), donde R¹² es hidrógeno, y R¹³ es -OR¹, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



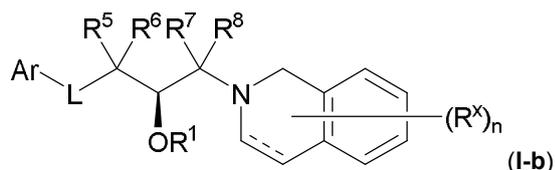
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (I-a):



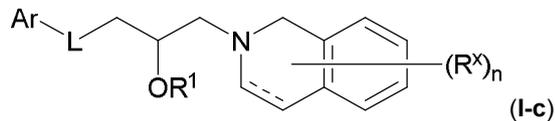
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^x, n, L, y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (I-b):



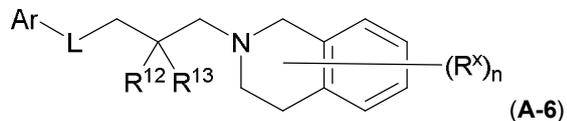
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^x, n, L, y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (I-c):



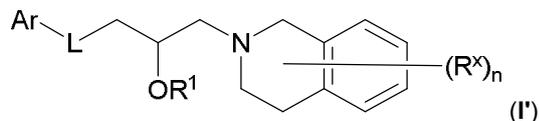
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹, R^x, n, L, y Ar son como se describe en la presente.

- 20 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (A-6):



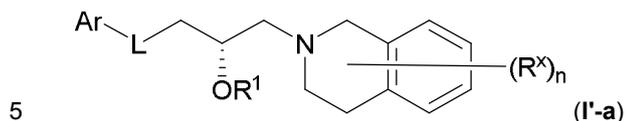
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹, R^x, R¹², R¹³, n, L, y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (I'):



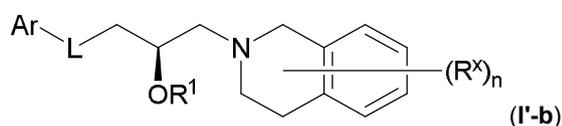
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^x , n , L , y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (I'-a):



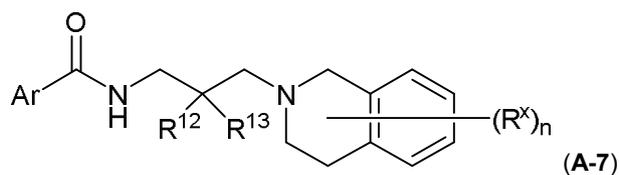
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^x , n , L , y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (I'-b):



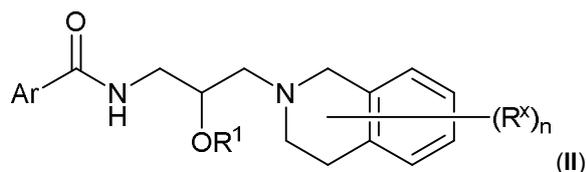
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^x , n , L , y Ar son como se describe en la presente.

10 En algunas realizaciones de fórmula (A), la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-7):



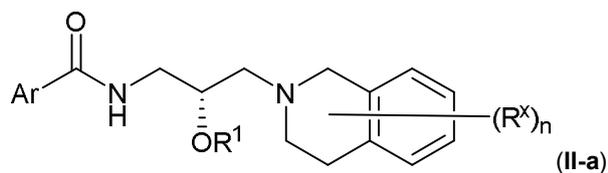
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^x , R^{12} , R^{13} , n , y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (II):



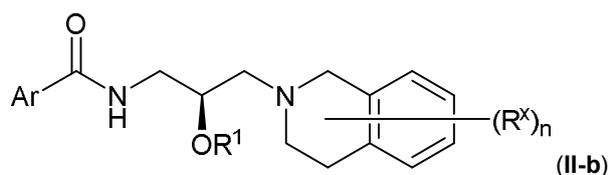
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^x , n , y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (II-a):



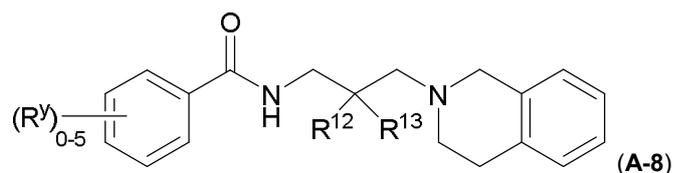
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^x , n , y Ar son como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (II-b):



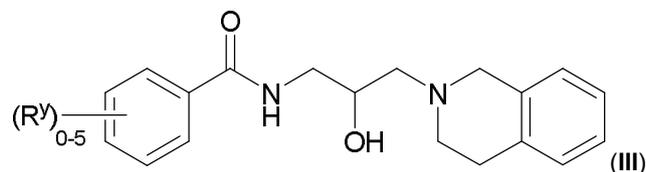
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^x , n , y Ar son como se describe en la presente.

En algunas realizaciones de fórmula (A), la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-8):



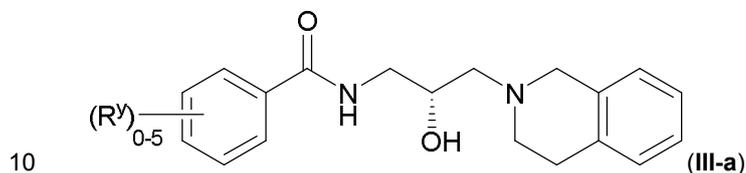
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

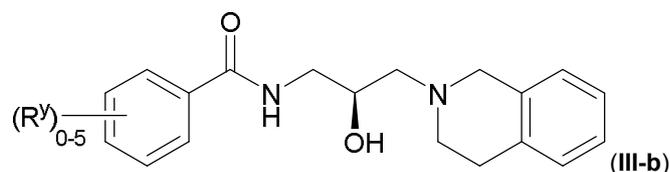
En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (III-a):



10

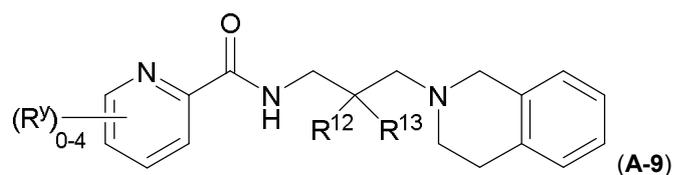
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (III-b):



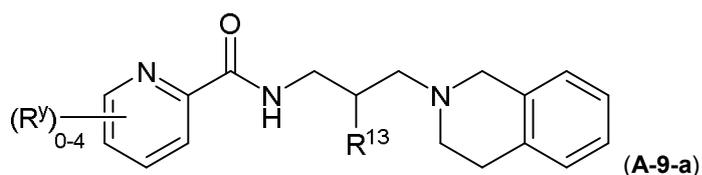
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

15 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-9):



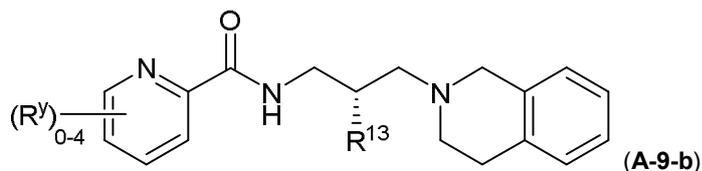
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-9-a):



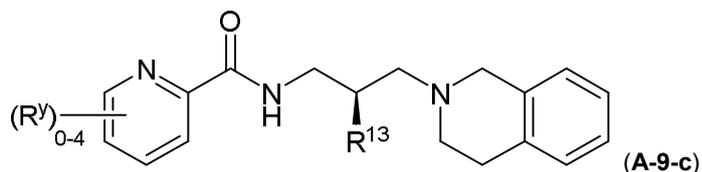
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-9-b):



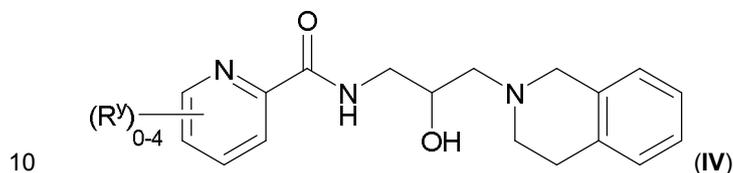
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-9-c):



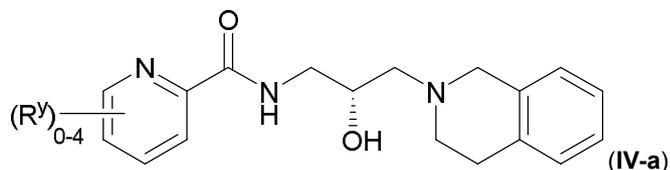
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (IV):



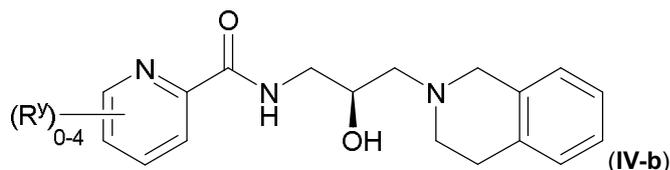
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (IV-a):



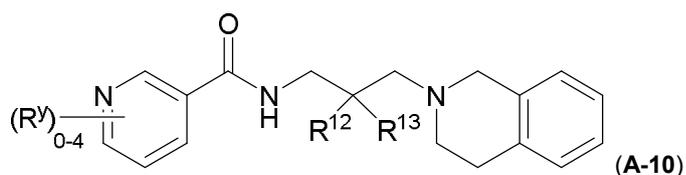
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (IV-b):



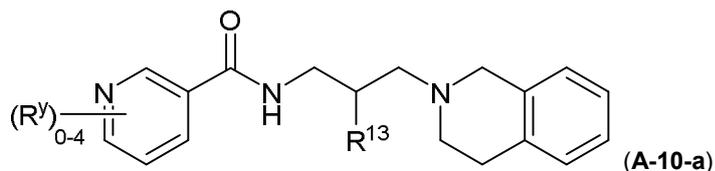
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-10):



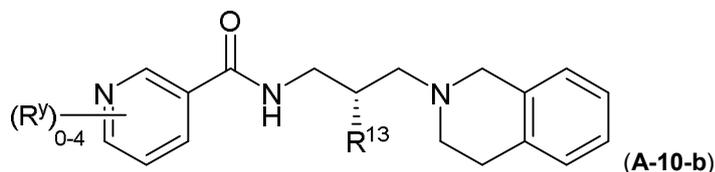
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-10-a):



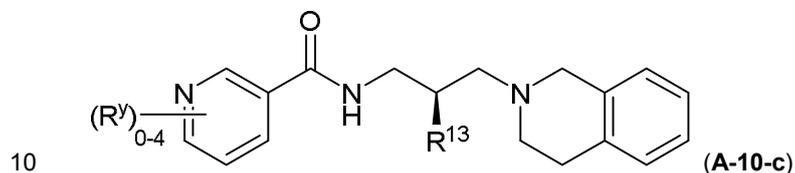
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-10-b):



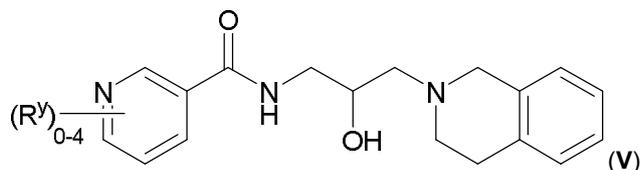
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-10-c):



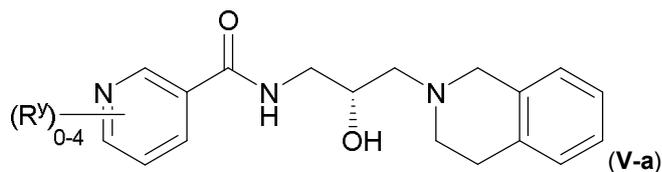
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (V):



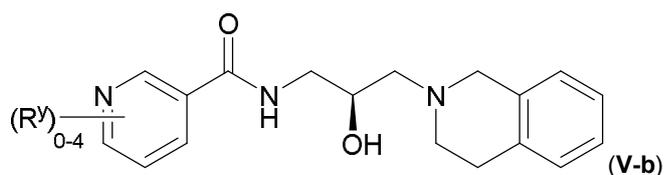
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (V-a):



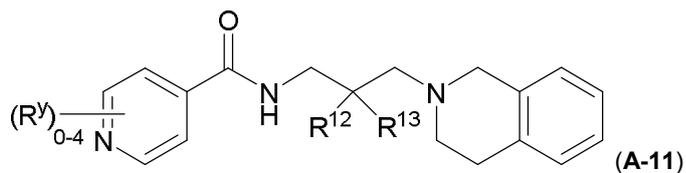
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (V-b):



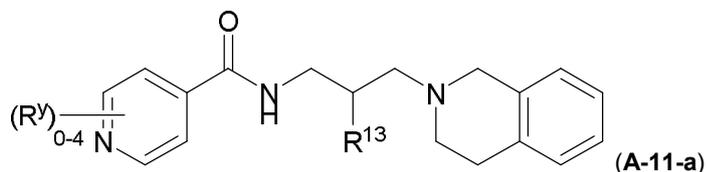
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-11):



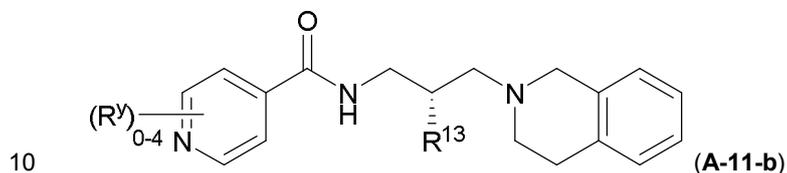
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-11-a):



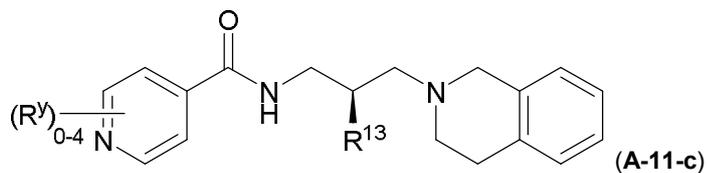
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-11-b):



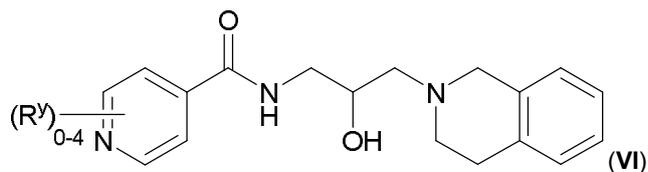
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-11-c):



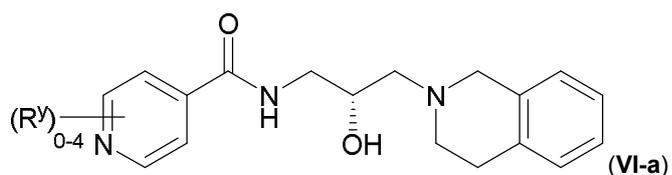
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VI):



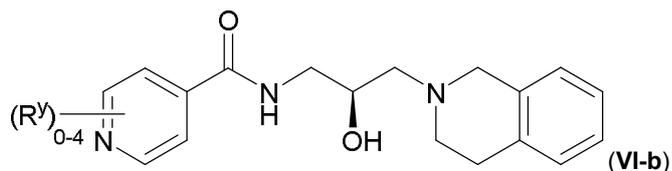
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VI-a):



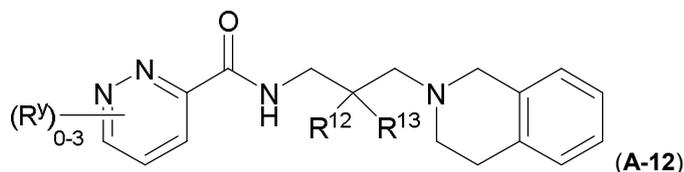
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VI-b):



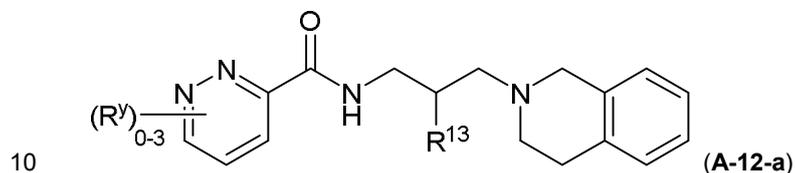
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-12):



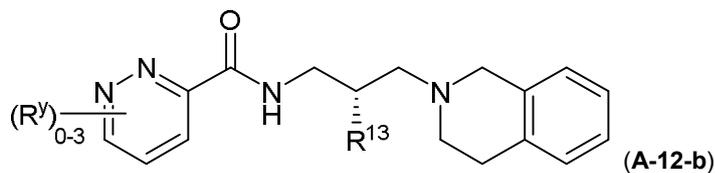
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-12-a):



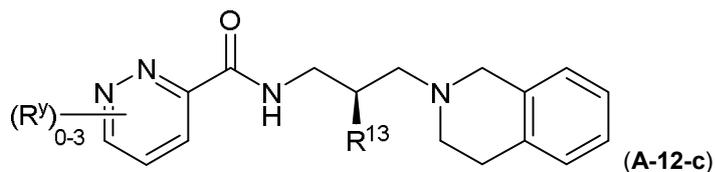
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-12-b):



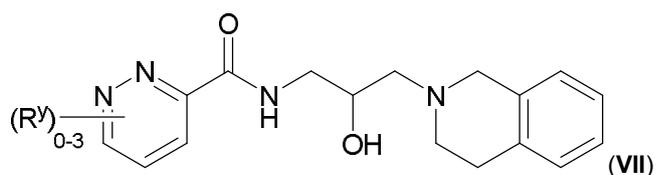
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describe en la presente.

15 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-12-c):



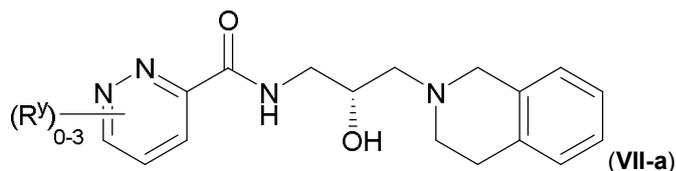
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VII):



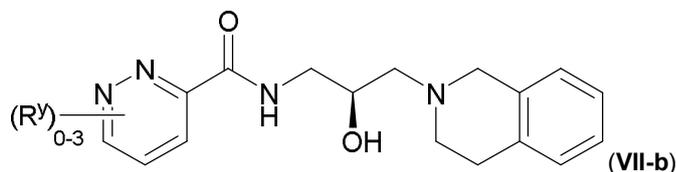
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VII-a):



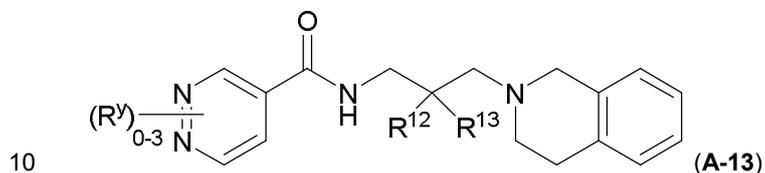
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VII-b):



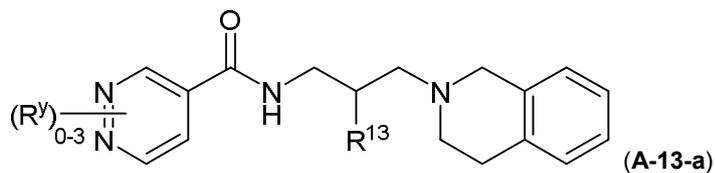
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-13):



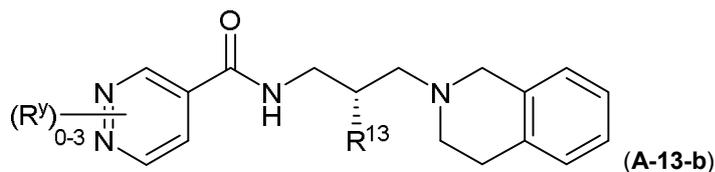
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-13-a):



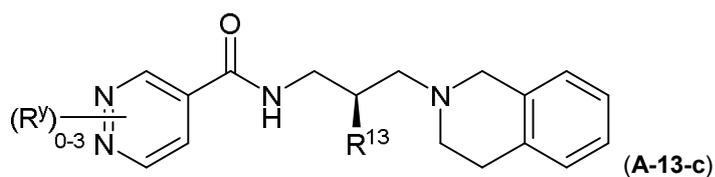
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

15 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-13-b):



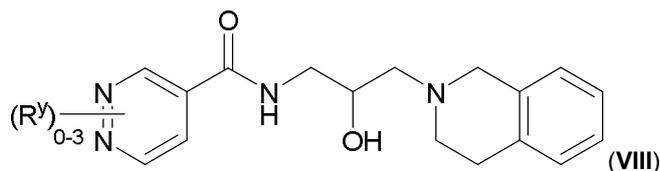
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-13-c):



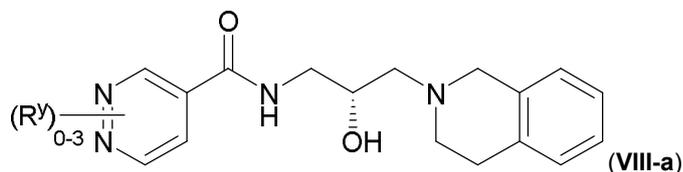
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VIII):



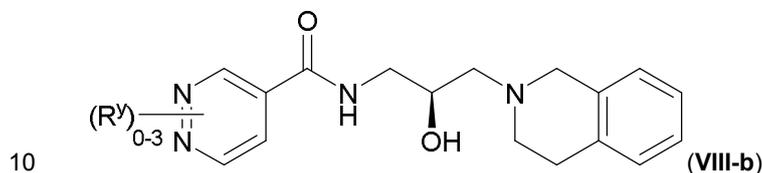
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VIII-a):



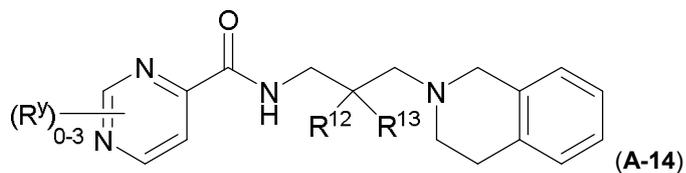
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (VIII-b):



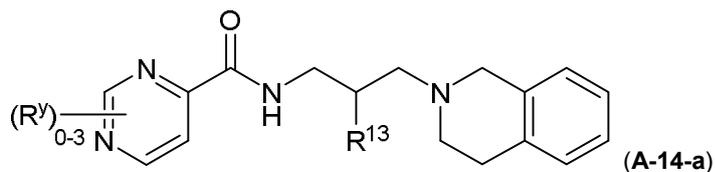
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-14):



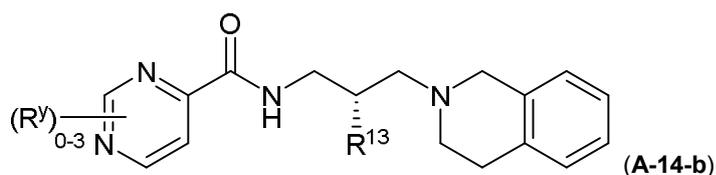
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

15 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-14-a):



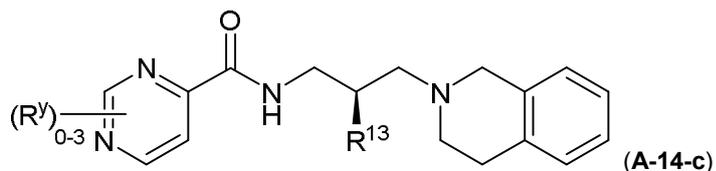
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-14-b):



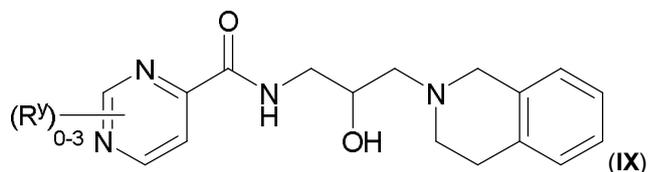
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-14-c):



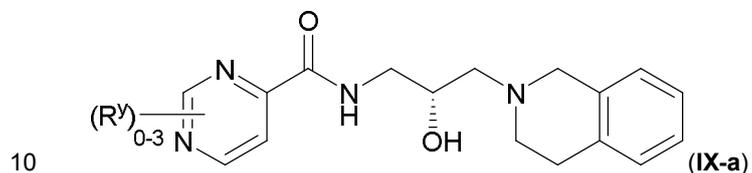
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (IX):



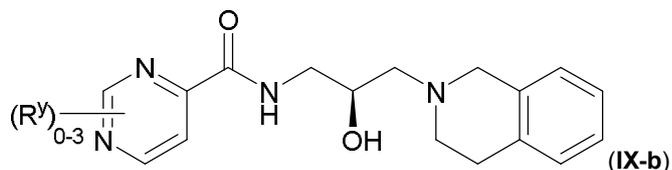
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (IX-a):



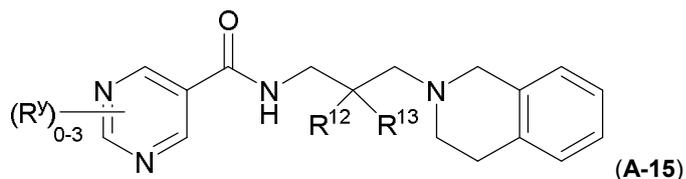
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (IX-b):



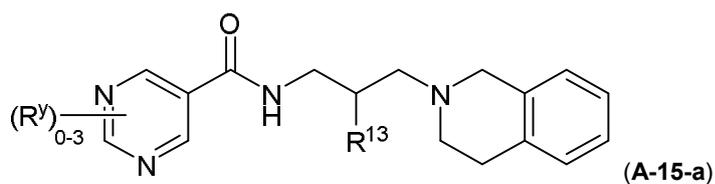
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

15 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-15):



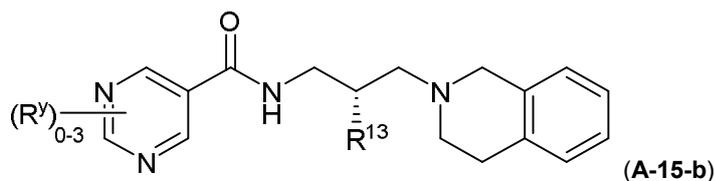
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-15-a):



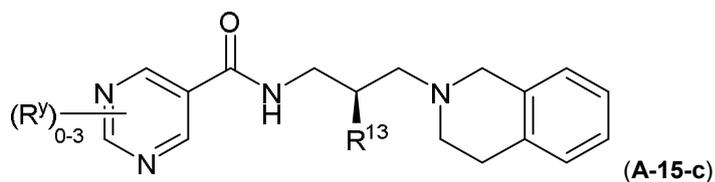
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-15-b):



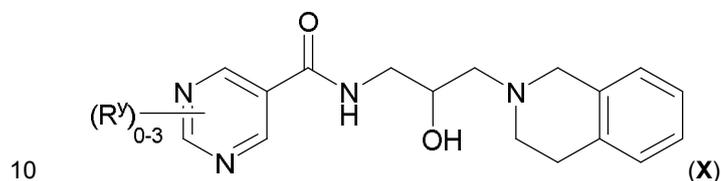
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-15-c):



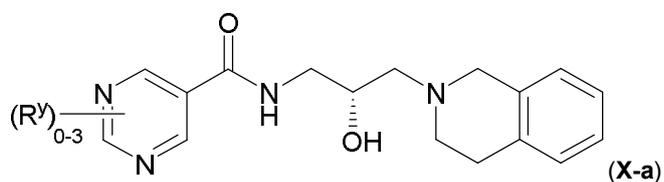
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (X):



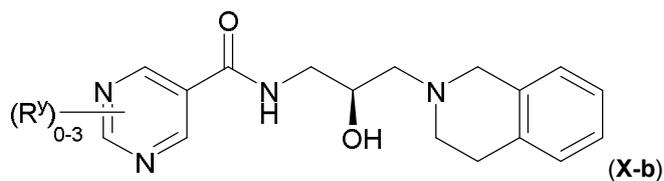
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (X-a):



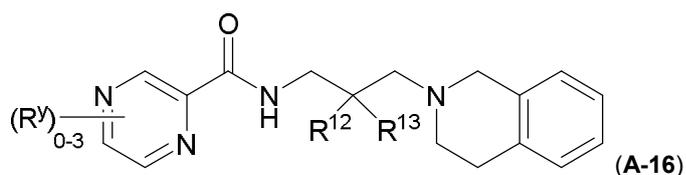
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (X-b):



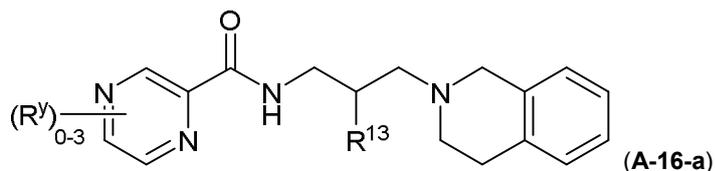
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-16):



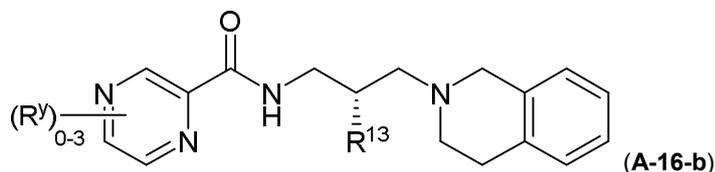
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-16-a):



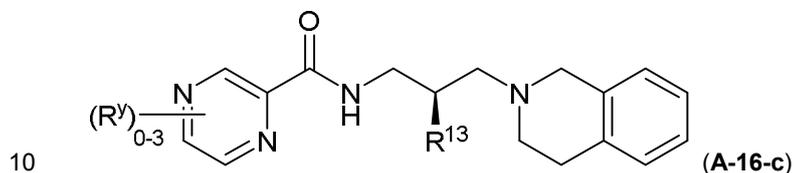
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-16-b):



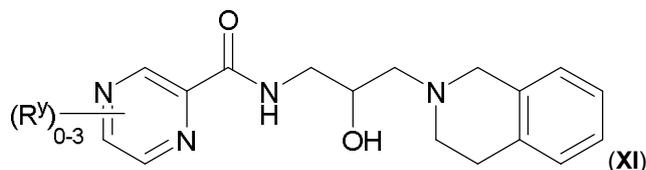
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-16-c):



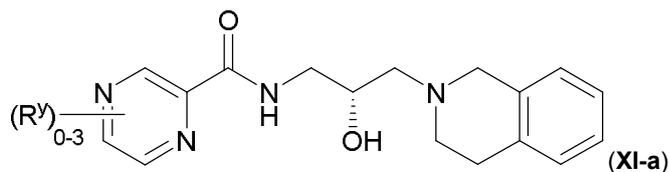
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} , y R^y se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XI):



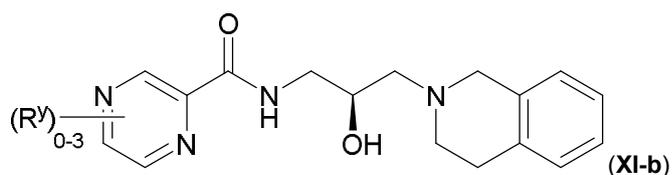
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XI-a):



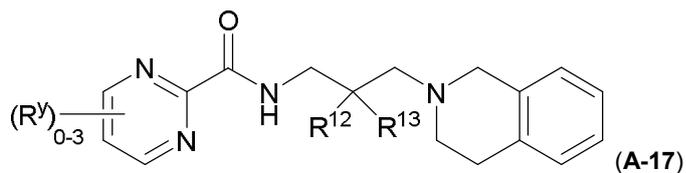
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XI-b):



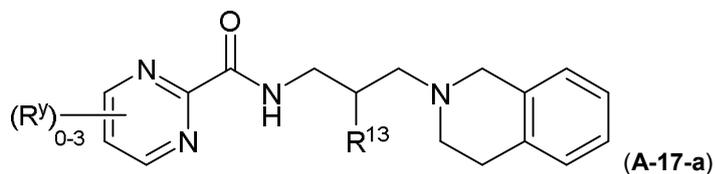
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-17):



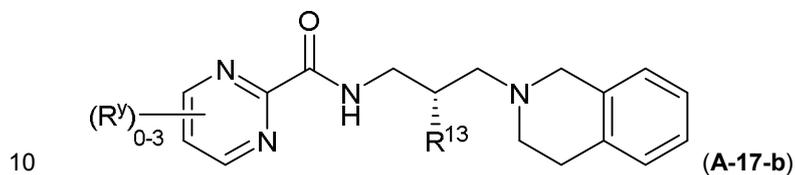
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{12} , R^{13} , y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-17-a):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describen en la presente.

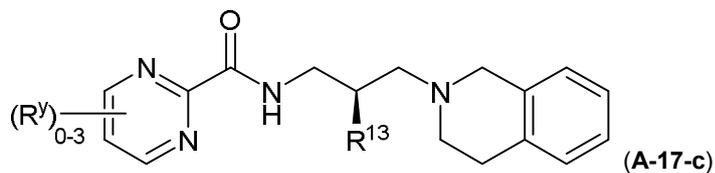
La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-17-b):



10

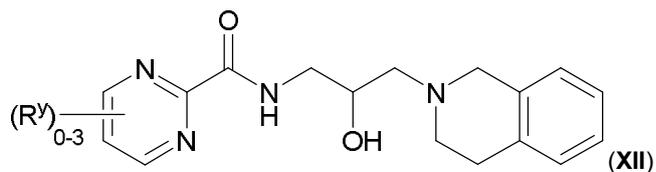
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describen en la presente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (A-17-c):



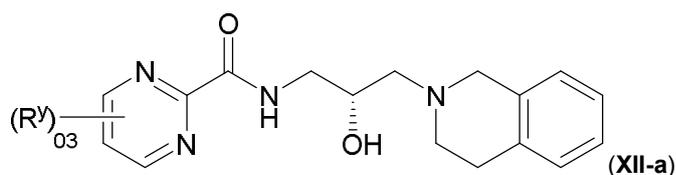
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{13} y R^y se describen en la presente.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XII):



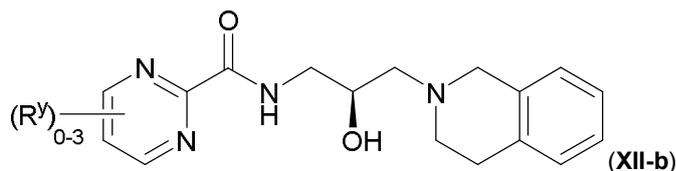
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XII-a):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XII-b):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y es como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, ----- representa un enlace único. En algunas realizaciones, ===== representa un enlace doble.

10 Como se define en general anteriormente, R^1 es hidrógeno, R^z , o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, donde R^z es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} no sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, o propilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, donde R^z es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, donde R^z es alquilo C_{1-6} no sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es acetilo.

15 Como se define en general anteriormente, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, o alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 , R^7 , y R^8 son hidrógeno, y R^5 es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 , R^7 , y R^8 son hidrógeno, y R^5 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 , R^7 , y R^8 son hidrógeno, y R^5 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 , R^7 , y R^8 son hidrógeno, y R^5 es metilo. En algunas realizaciones, R^5 , R^7 , y R^8 son hidrógeno, y R^6 es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^7 , y R^8 son hidrógeno, y R^6 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^7 , y R^8 son hidrógeno, y R^6 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , y R^8 son hidrógeno, y R^7 es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , y R^8 son hidrógeno, y R^7 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , y R^8 son hidrógeno, y R^7 es metilo. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , y R^7 son hidrógeno, y R^8 es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , y R^7 son hidrógeno, y R^8 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , y R^7 son hidrógeno, y R^8 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^6 , y R^7 son hidrógeno, y R^8 es metilo. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es halo. En ciertas realizaciones, R^5 es fluoro. En algunas realizaciones, R^5 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^5 es metilo. En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es halo. En ciertas realizaciones, R^6 es fluoro. En algunas realizaciones, R^6 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^6 es metilo. En algunas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^7 es halo. En ciertas realizaciones, R^7 es fluoro. En algunas realizaciones, R^7 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^7 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^7 es metilo. En algunas realizaciones, R^8 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^8 es halo. En ciertas realizaciones, R^8 es fluoro. En algunas realizaciones, R^8 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^8 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^8 es metilo.

40 Como se define en general anteriormente, L es $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, donde R es como se describe en la presente. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{NHC}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{O}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-$. En algunas

realizaciones, L es $-\text{OC(O)N}(\text{CH}_3)-$.

Como se define en general anteriormente, cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-6} no sustituido. En algunas realizaciones, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R es alquilo C_{1-6} no sustituido. En algunas realizaciones, R es metilo, etilo, o propilo.

Para evitar confusiones, aunque Ar es algunas veces usado para denotar el elemento argón, como se usa en la presente Ar denota un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y , según permita la valencia, y varias realizaciones de la misma como se describen en la presente, o Ar es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico que tiene 1-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y , según permita la valencia, y varias realizaciones de la misma como se describen en la presente. En ciertas realizaciones, Ar no está sustituido. En ciertas realizaciones, Ar está sustituido con uno o dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar está sustituido con un grupo R^y . En ciertas realizaciones, Ar está sustituido con dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar está sustituido con tres grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar está sustituido con cuatro grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar está sustituido con cinco grupos R^y .

En ciertas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar no está sustituido fenilo. En ciertas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con un grupo R^y . En ciertas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con tres grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con cuatro grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con cinco grupos R^y .

En ciertas realizaciones, Ar es heteroarilo sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y , según permita la valencia. En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo no sustituido de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está sustituido con uno o dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está sustituido con un grupo R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo), y está sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos (por ejemplo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo), y está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es piridilo, y está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es piridilo, y está sustituido con un grupo R^y . En ciertas realizaciones, Ar es piridilo, y está sustituido con dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 6 miembros que tiene dos nitrógenos (por ejemplo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo), y está sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 6 miembros que tiene dos nitrógenos (por ejemplo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo), y está sustituido con un grupo R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo de 6 miembros que tiene dos nitrógenos (por ejemplo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo), y está sustituido con dos grupos R^y .

En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo aromático que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un anillo aromático bicíclico de 8 a 12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un anillo aromático bicíclico no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo aromático que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con uno o dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo aromático que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con un grupo R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo aromático que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con dos grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo aromático que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con tres grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo aromático que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con cuatro grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo aromático que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con cinco grupos R^y . En ciertas realizaciones, Ar es naftaleno sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y .

En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^Y. En ciertas realizaciones, Ar es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benztiadiazolilo, indoliziniilo), donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^Y. En ciertas realizaciones, Ar es un 10-membered heteroarilo bicíclico que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (por ejemplo, naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo), donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^Y. En ciertas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en quinolina, bencimidazol, benzopirazol, quinoxalina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, naftaleno, tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, isoindol, 2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazina, y quinoxalin-2(1*H*)-ona, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^Y. En algunas realizaciones, Ar es quinolina, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 grupos R^Y.

Como se definió en general anteriormente, en ciertas realizaciones, Ar es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico que tiene 1-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^Y, según permita la valencia. En ciertas realizaciones, Ar es un monocíclico anillo heterocíclico, por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 miembros o 6 miembros sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^Y, según permita la valencia. En ciertas realizaciones, Ar es un bicíclico anillo heterocíclico, por ejemplo, un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico o 5,6-bicíclico sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^Y, según permita la valencia. En ciertas realizaciones, Ar es un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico donde el punto de unión es en el anillo de 6 miembros. En ciertas realizaciones, donde Ar es un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico, Ar es un anillo dihidroimidazo pirimidinilo opcionalmente sustituido.

Como se define en general anteriormente, cada R^Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^A, -N(R^B)₂, -SR^A, -C(=O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)SR^A, -C(O)N(R^B)₂, -C(O)N(R^B)N(R^B)₂, -OC(O)R^A, -OC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)R^A, -NR^BC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)₂, -NR^BC(O)OR^A, -SC(O)R^A, -C(=NR^B)R^A, -C(=NNR^B)R^A, -C(=NOR^A)R^A, -C(=NR^B)N(R^B)₂, -NR^BC(=NR^B)R^B, -C(=S)R^A, -C(=S)N(R^B)₂, -NR^BC(=S)R^A, -S(O)R^A, -OS(O)₂R^A, -SO₂R^A, -NR^BSO₂R^A, y -SO₂N(R^B)₂, donde R^A y R^B se describen en la presente.

En algunas realizaciones, al menos un R^Y es halo. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es fluoro. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es cloro. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -CN. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -OR^A, donde R^A es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -OR^A, donde R^A es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es metoxi, etoxi, o propoxi. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es metoxi. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -OR^A, donde R^A es alquilo C₁₋₆ sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es -OCH₂CH₂N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -OR^A, donde R^A es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -OR^A, donde R^A es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -OR^A, donde R^A es oxetanilo, tetrahydrofuránilo, o tetrahidropiranilo. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(R^B)₂, donde cada R^B es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -NHR^B, donde cada R^B es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(CH₃)R^B, donde cada R^B es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(R^B)₂, donde cada R^B es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -NHR^B. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), o -NH₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es -NH₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es -NHCH₃. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(R^B)₂, -NHR^B, o -N(CH₃)R^B, donde al menos un R^B es -(alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido)-(alquilo C₁₋₆ heterociclilo). En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(R^B)₂ o -NHR^B, donde al menos un R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(R^B)₂ o -NHR^B, donde al menos un R^B es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(R^B)₂ o -NHR^B, donde al menos un R^B es oxetanilo, tetrahidropiranilo, o tetrahydrofuránilo. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es -N(R^B)₂ o -NHR^B, donde al menos un R^B es piperidinilo opcionalmente sustituido o piperazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, al menos un R^Y es alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es alifático sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es unalifático sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^Y es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es alquilo C₁₋₆ sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es metilo, etilo, o propilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^Y es metilo. En ciertas realizaciones, al menos un

- 5 R^y es $-CF_3$, CHF_2 , o CH_2F . En ciertas realizaciones, al menos un R^y es alquilo C_{1-6} sustituido con arilo, heteroarilo, o heterociclilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es bencilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-(alquil\ C_{1-6})-arilo$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-(alquil\ C_{1-6})-heteroarilo$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-(alquil\ C_{1-6})-heterociclilo$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-CH_2-arilo$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-CH_2-heteroarilo$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-CH_2-heterociclilo$.
- 10 En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)N(R^B)_2$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)NHR^B$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)NH_2$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)N(R^B)_2$, donde los grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)N(R^B)_2$, donde los grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un morfolinilo opcionalmente sustituido.
- 15 En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2N(R^B)_2$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2NHR^B$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2NH_2$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2N(R^B)_2$, donde ningún R^B es hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2NH(alquilo\ C_{1-6})$ o $-SO_2N(alquilo\ C_{1-6})_2$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2N(CH_3)_2$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2N(R^B)_2$, donde los grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2-morfolinilo$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2-piperidinilo$, $-SO_2-piperazinilo$, o $-SO_2-piperidinilo$.
- 20 En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2R^A$. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2R^A$, donde R^A es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2(alquilo\ C_{1-6})$. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-SO_2CH_3$. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)R^A$. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)R^A$, donde R^A es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)(alquilo\ C_{1-6})$. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-C(O)CH_3$.
- 25 En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-N(R^B)C(O)R^A$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-NHC(O)R^A$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-6})$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-NHC(O)CH_3$.
- 30 En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-N(R^B)SO_2R^A$. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-NHSO_2R^A$. En algunas realizaciones, al menos un R^y es $-N(alquil\ C_{1-6})SO_2R^A$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-NHSO_2(alquilo\ C_{1-6})$ o $-N(alquil\ C_{1-6})SO_2(alquilo\ C_{1-6})$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-NHSO_2CH_3$. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es $-N(CH_3)SO_2CH_3$.
- 35 En algunas realizaciones, al menos un R^y es heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, o metilpirrolidinilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es opcionalmente sustituido piperidinilo, opcionalmente sustituido piperazinilo, o morfolinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es morfolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, metilpiperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, acetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, aziridinilo, o metilaziridinilo. En algunas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un pirazolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un imidazolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un piridilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un pirimidilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es pirazolilo, metilpirazolilo, imidazolilo, o metilimidazolilo.
- 50 En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 55 En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 60 En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-OR^A$, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

R^y es $-N(R^B)_2$. En algunas realizaciones, R^y es $-NHR^B$. En algunas realizaciones, R^y es $-NHR^B$, donde R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-NHR^B$, donde R^B es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-NHR^B$, donde R^B es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es $-N(R^B)_2$, donde un R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^y es $-N(R^B)_2$, donde un R^B es heteroarilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^y es $-N(R^B)_2$, donde un R^B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; entonces Ar no es heteroarilo opcionalmente sustituido de cinco miembros, heterociclilo opcionalmente sustituido de cinco miembros, un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$, entonces Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros con al menos un R^y en la posición beta de este punto de enlace a L. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)NH-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OH$, entonces Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros con al menos un R^y en la posición beta de este punto de enlace a L. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)NH-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OH$; y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es piridina opcionalmente sustituida o pirimidina, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es piridina opcionalmente sustituida o pirimidina, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)NH-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es piridina opcionalmente sustituida o pirimidina, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)NH-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OH$; y Ar es piridina opcionalmente sustituida o pirimidina, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es piridina opcionalmente sustituida o pirimidina, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo).

En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es monocíclico o heteroarilo bicíclico, entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiazolilo, isoxazolilo, o tiadiazolilo), carbociclilo opcionalmente sustituido, o $-SO_2N(R^B)_2$, donde R^B es como se define en general en la presente. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; R^{13} es hidrógeno o $-OR_1$; y Ar es heteroarilo monocíclico, entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo o etilo).

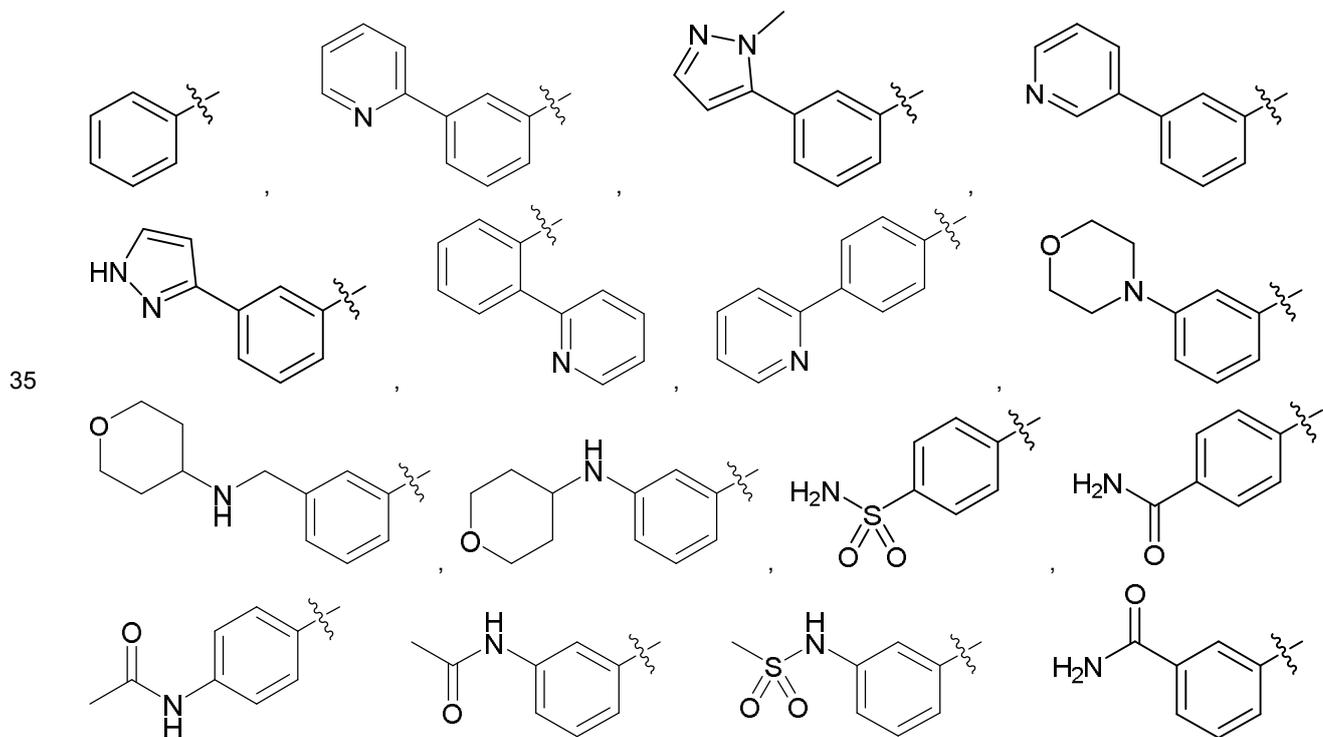
En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; R^{13} es $-OR_1$; y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)NH-$; R^{12} es hidrógeno; R^{13} es $-OH$; y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} es hidrógeno; R^{13} es $-OR_1$; y Ar es heteroarilo sustituido de cinco miembros, entonces cada R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$; R^{12} y R^{13} son ambos hidrógeno; y Ar es heteroarilo de seis miembros, entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo, alquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$, entonces Ar no es heteroarilo opcionalmente sustituido de cinco miembros, heterociclilo opcionalmente sustituido de cinco miembros, un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)NH-$, entonces Ar no es heteroarilo opcionalmente sustituido de cinco miembros, heterociclilo opcionalmente sustituido de cinco miembros, un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$, entonces Ar es heteroarilo de seis miembros con al menos un R^y sustituido en la posición beta de este punto de enlace a L. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)NH-$ y R^1 es hidrógeno, entonces Ar es heteroarilo de seis miembros con al menos un R^y sustituido en la posición beta de este punto de enlace a L.

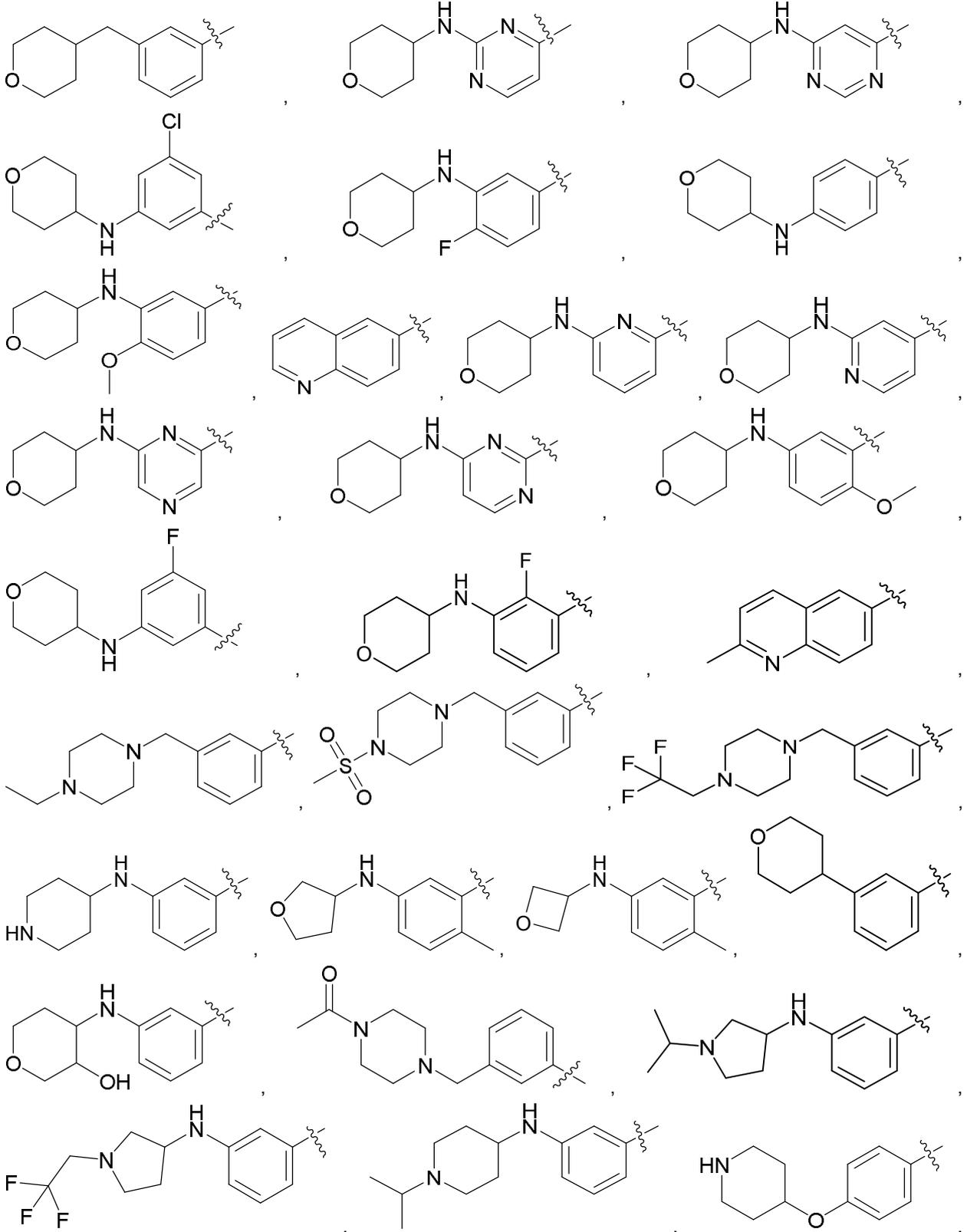
En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces cada instancia de R^y no sea halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces cada instancia de R^y no sea halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)NH-$; R^1 es hidrógeno; y Ar es heteroarilo sustituido de seis miembros, entonces cada instancia de R^y no sea halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y R^1 es hidrógeno, entonces Ar es piridina o pirimidina sustituida, entonces cada instancia de R^y no sea halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y R^1 es hidrógeno, entonces Ar es piridina o pirimidina sustituida y R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (A), cuando L es $-C(O)NH-$ y R^1 es hidrógeno, entonces Ar es piridina o pirimidina sustituida y R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo).

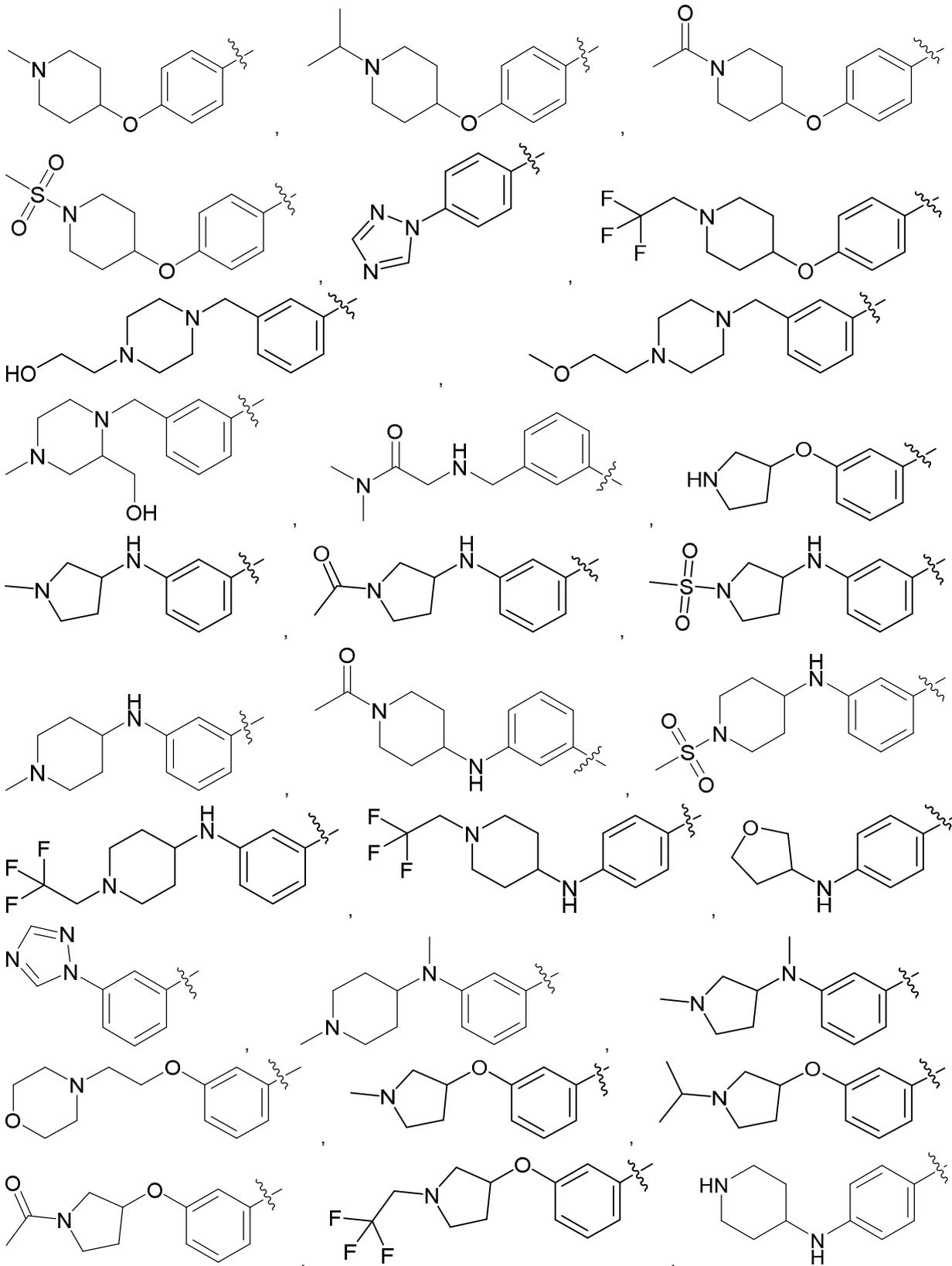
En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es monocíclico o heteroarilo bicíclico, entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$, y Ar es heteroarilo de seis miembros, entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)NH-$, y Ar es heteroarilo de seis miembros, entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es piridina o pirimidina; entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)NH-$ y Ar es piridina o pirimidina; entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es piridina, entonces Ar está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^y , según permita la valencia, y cada instancia de R^y no sea halo o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es piridina sustituida con un R^y , y R^y no es halo o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es pirimidina sustituida con un R^y , entonces R^y no es halo o alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es pirimidina sustituida con un R^y , entonces R^y no es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (I), cuando L es $-C(O)N(R)-$ y Ar es pirimidina sustituida con un R^y , entonces R^y no es C_{1-3} alquilo.

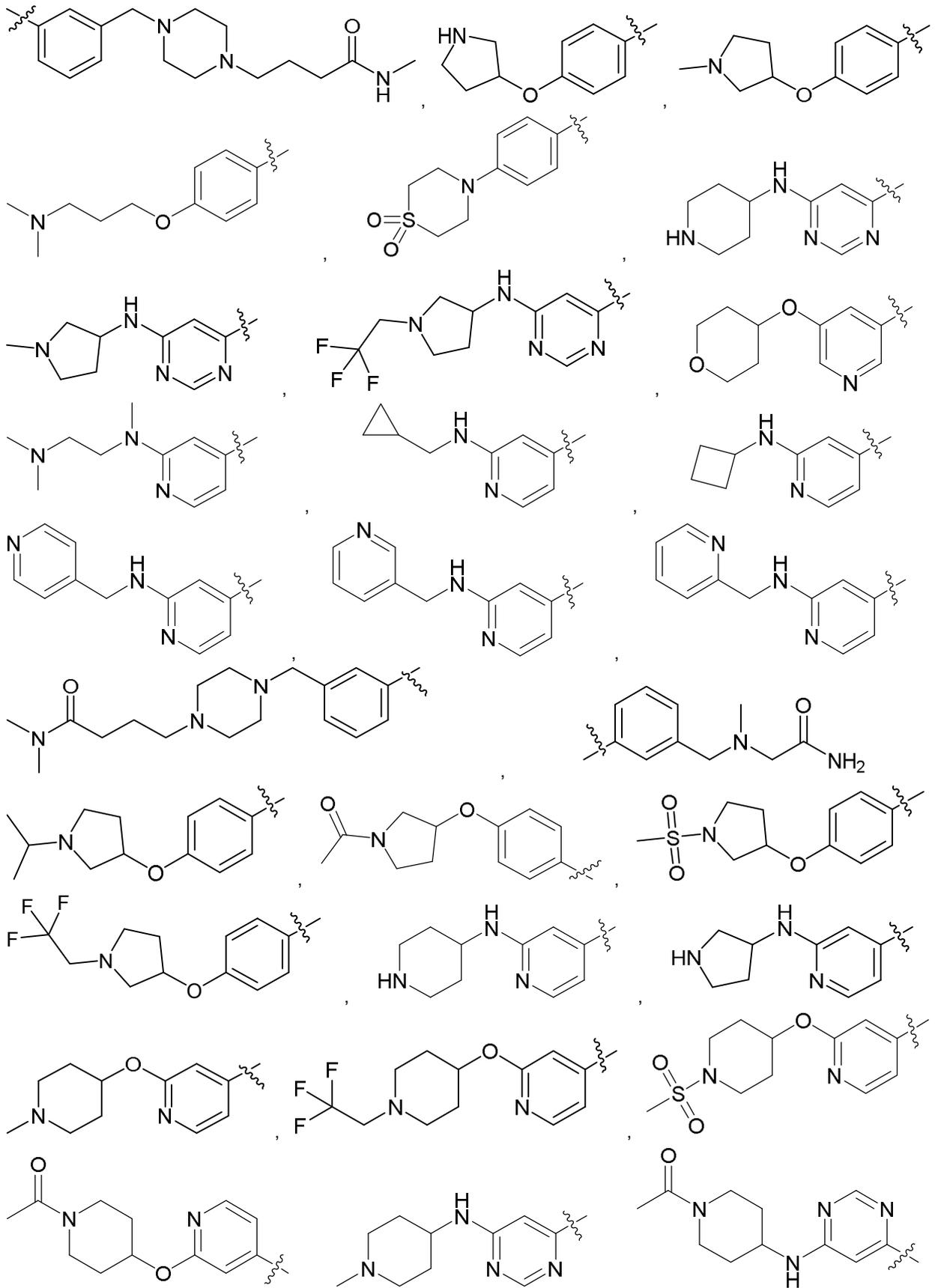
En ciertas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en:

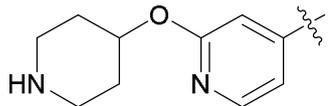
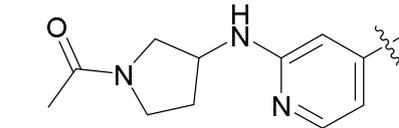
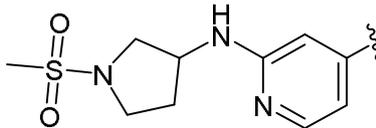
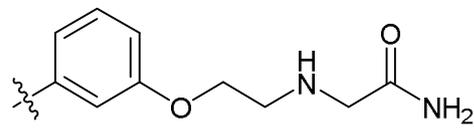
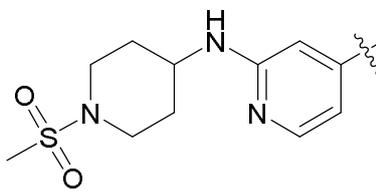
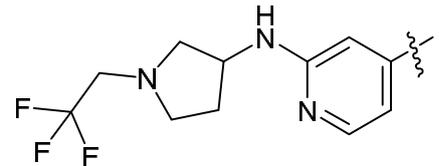
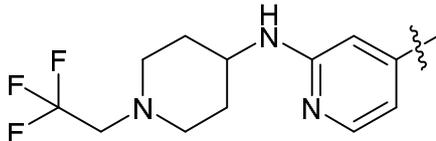
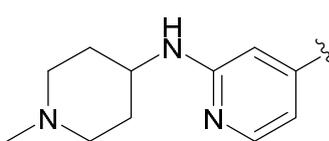
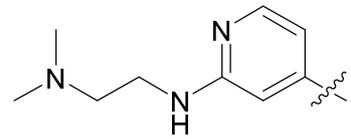
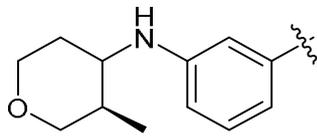
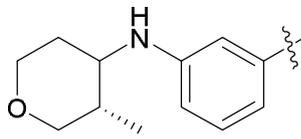
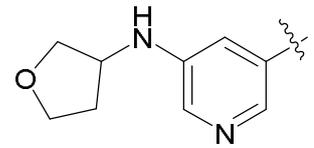
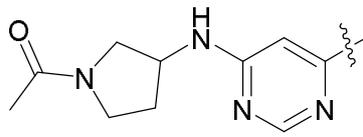
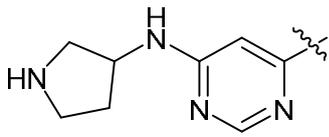


En ciertas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en:

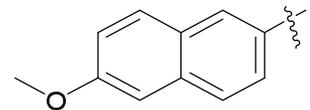
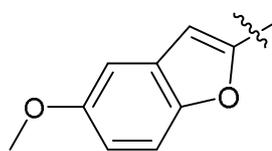
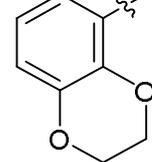
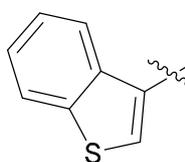
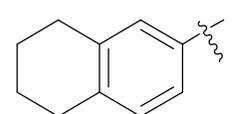
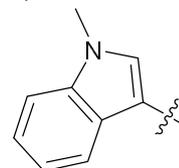
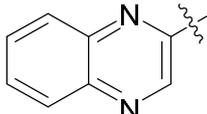
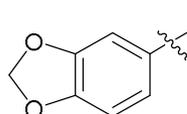
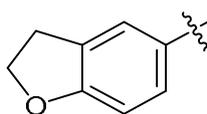
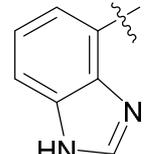
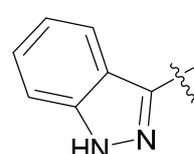
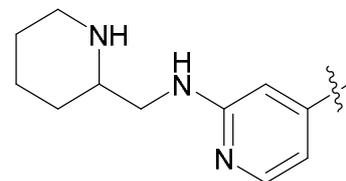
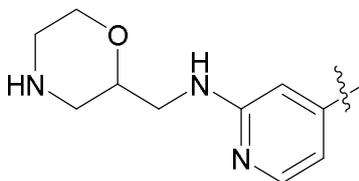
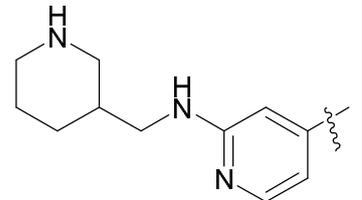
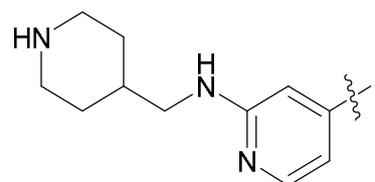
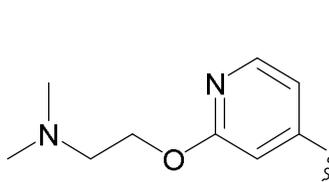
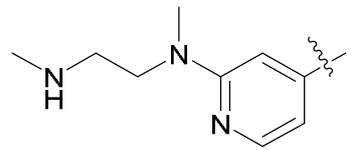
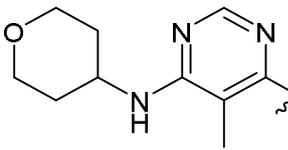
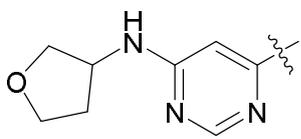




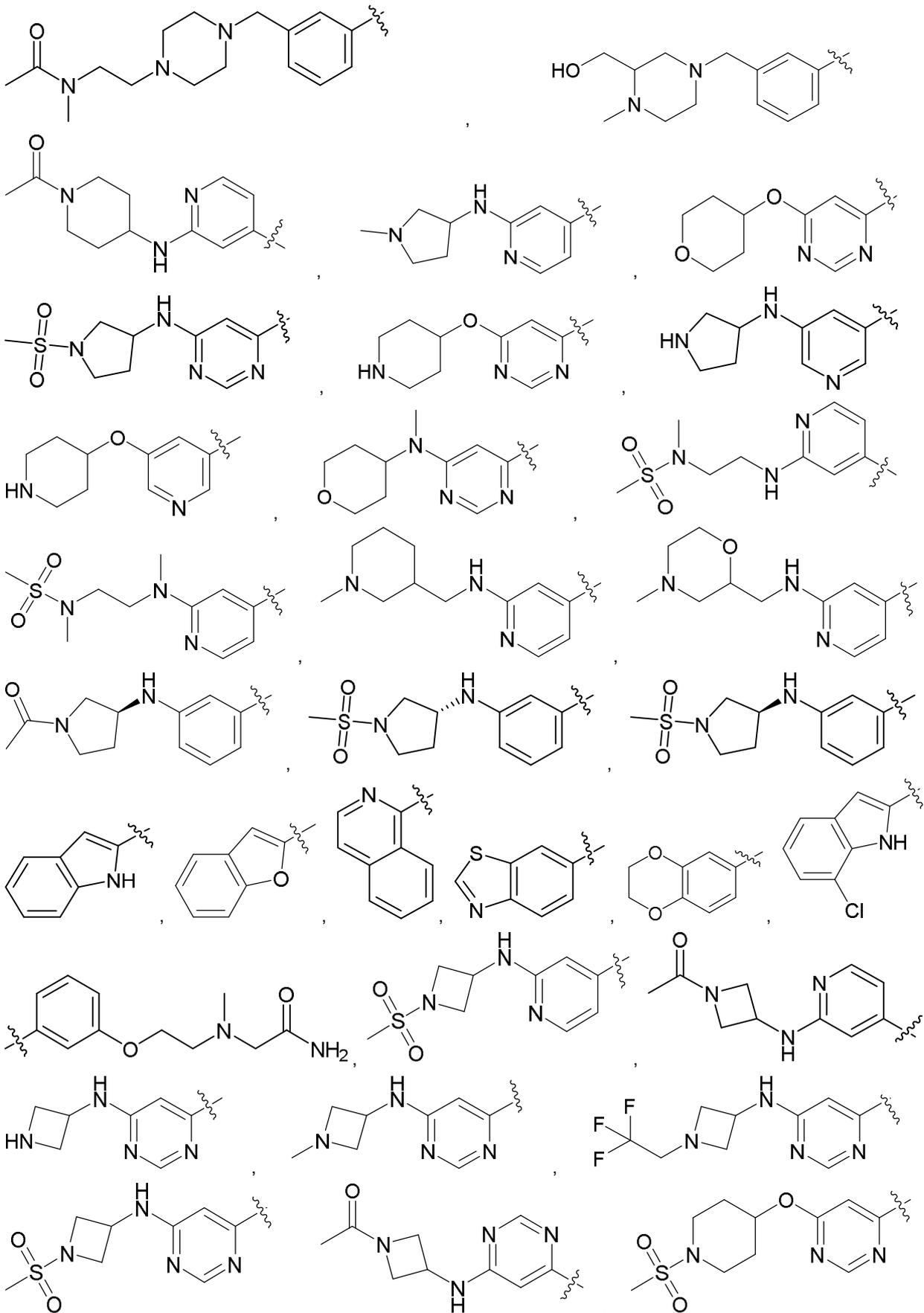




5

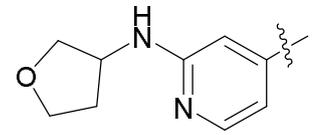
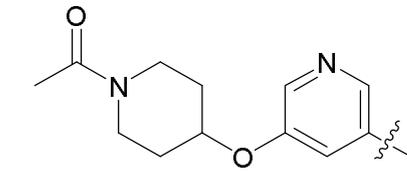
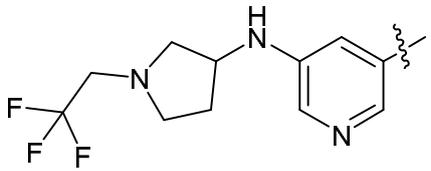
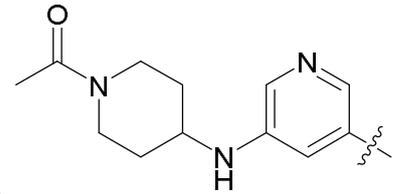
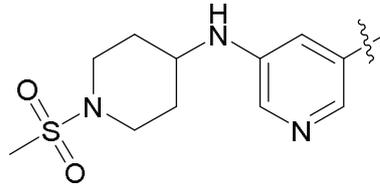
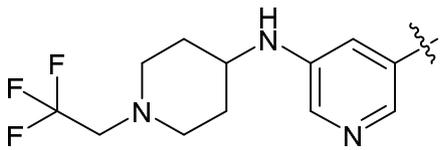
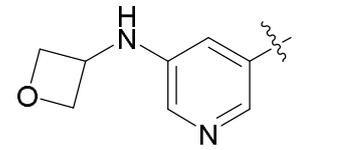
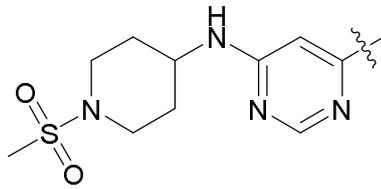
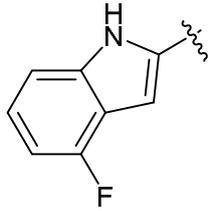
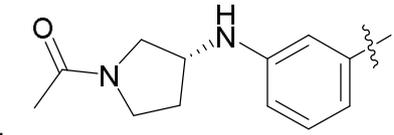
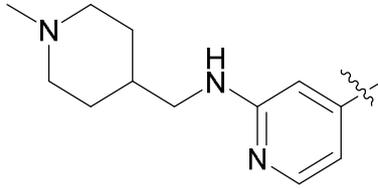
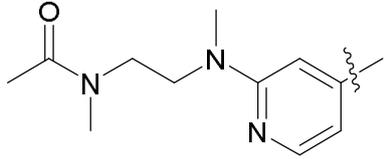
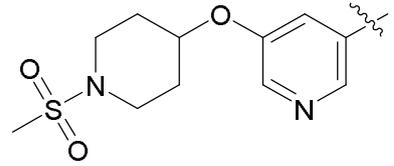
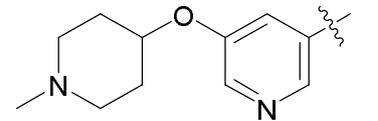
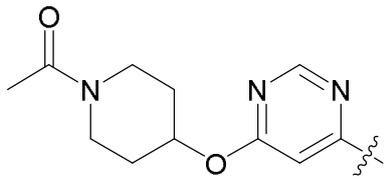


10

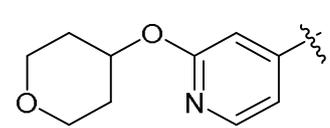
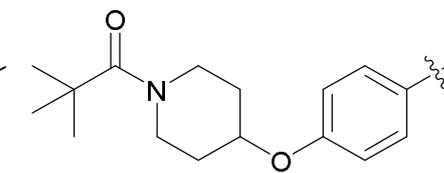
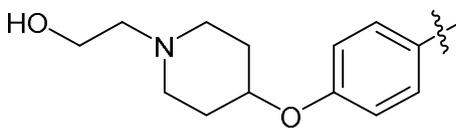
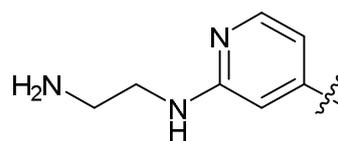
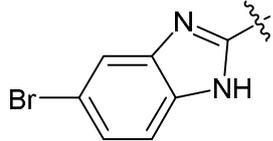
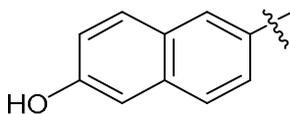
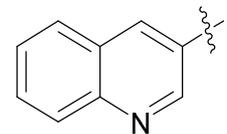
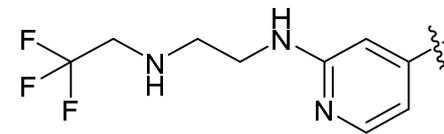
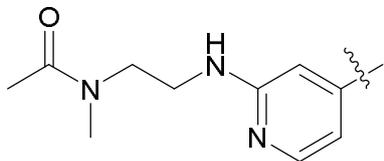
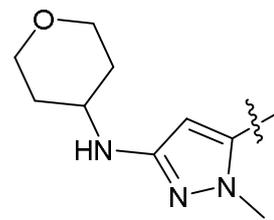
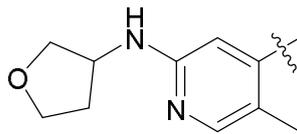
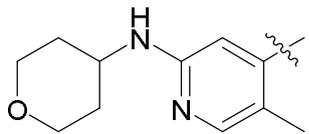


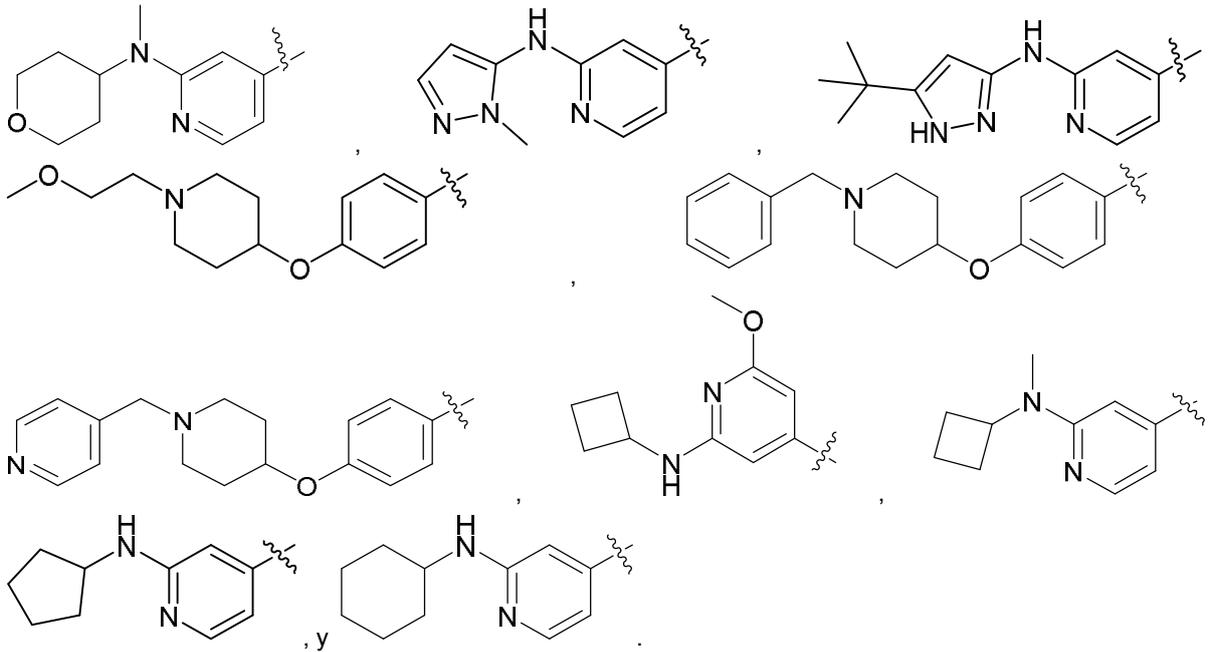
5

10

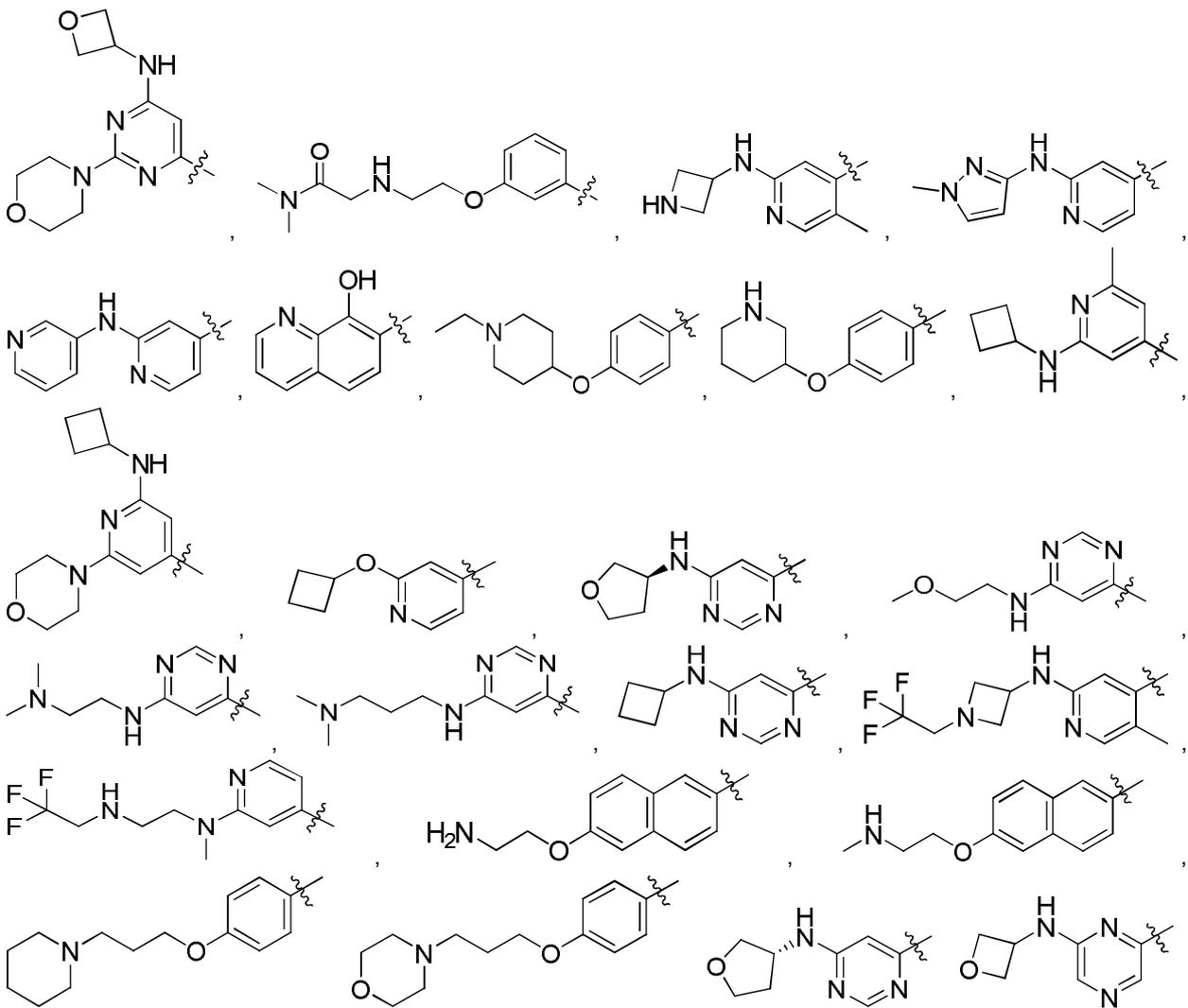


5

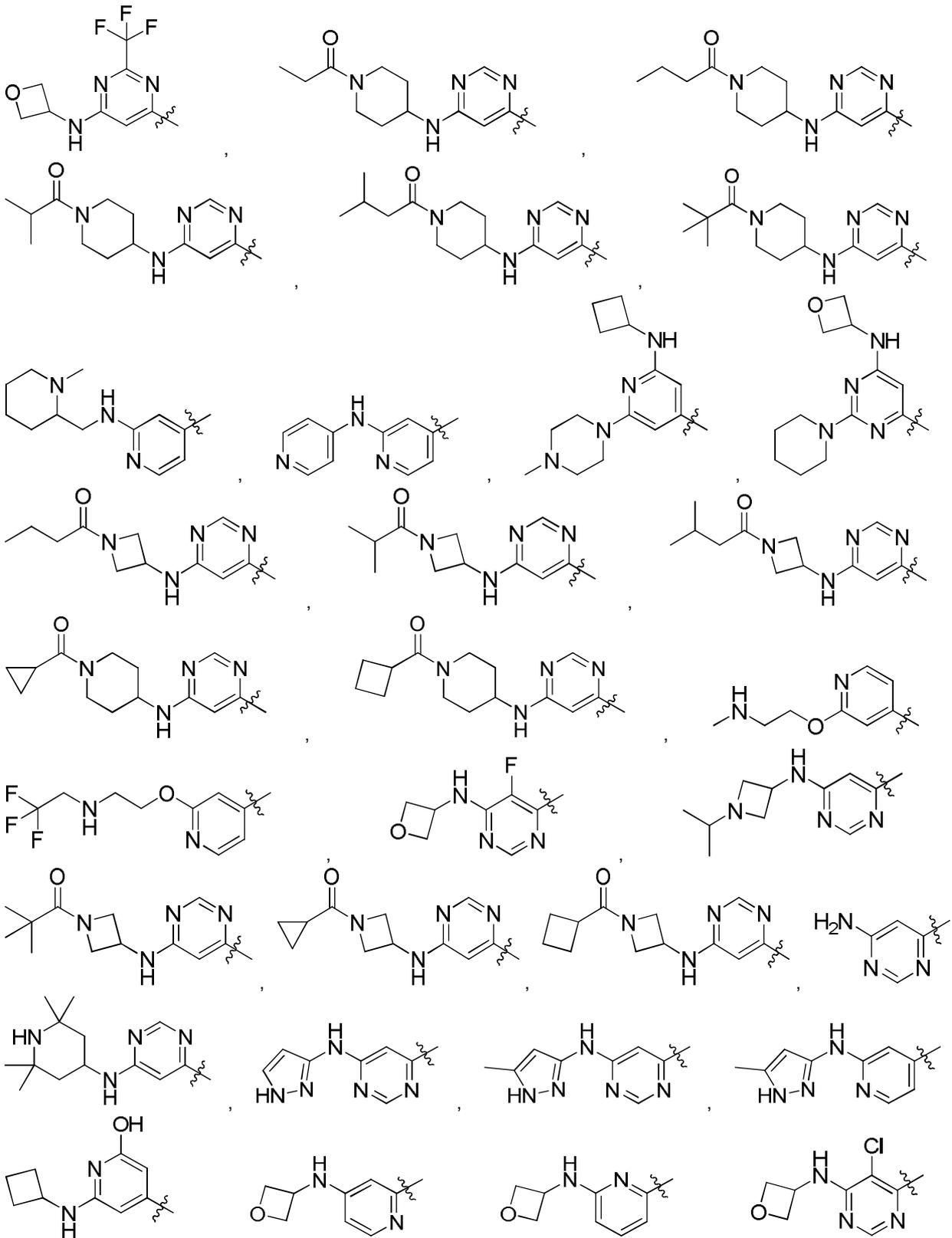




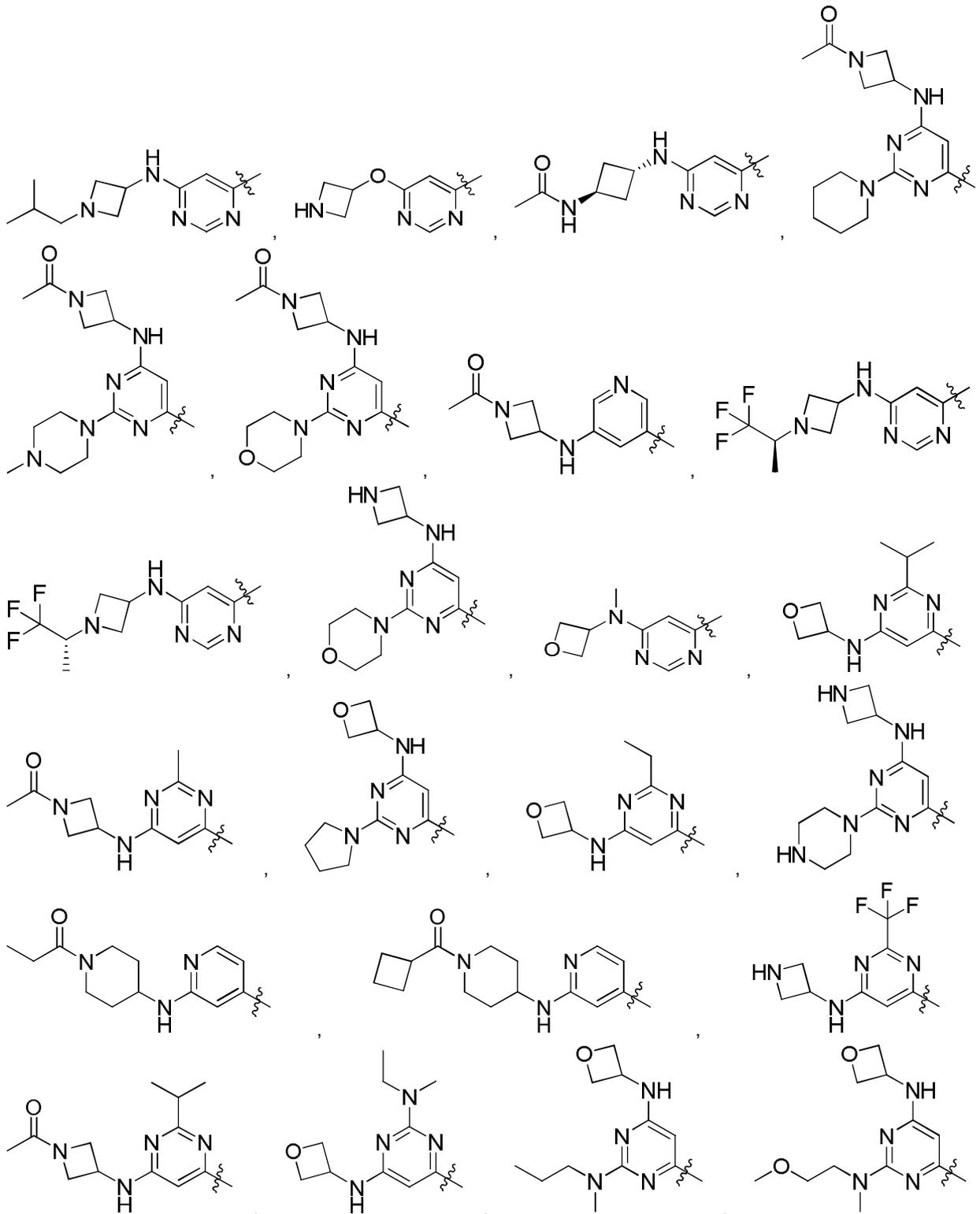
5 En ciertas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en:

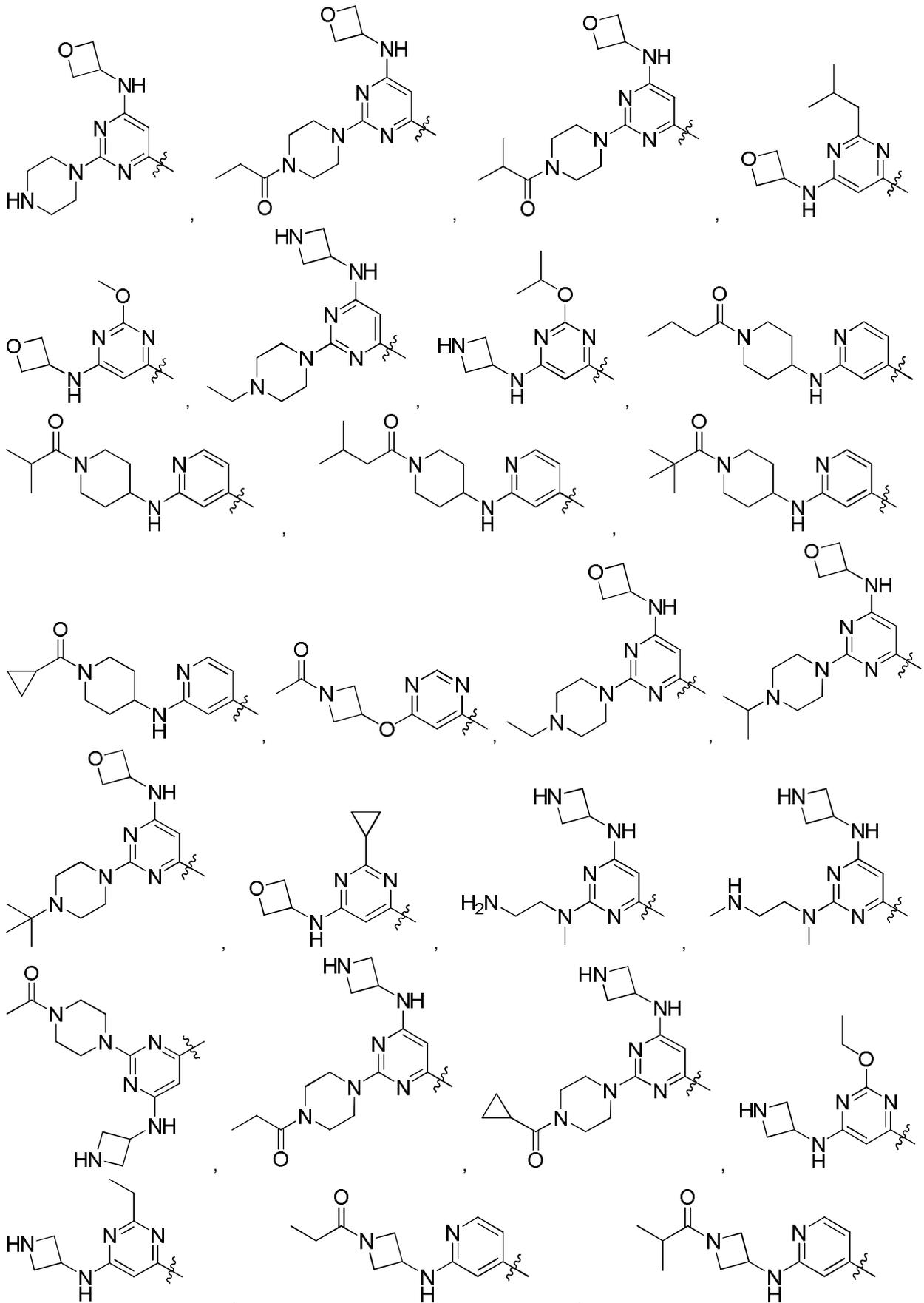


10

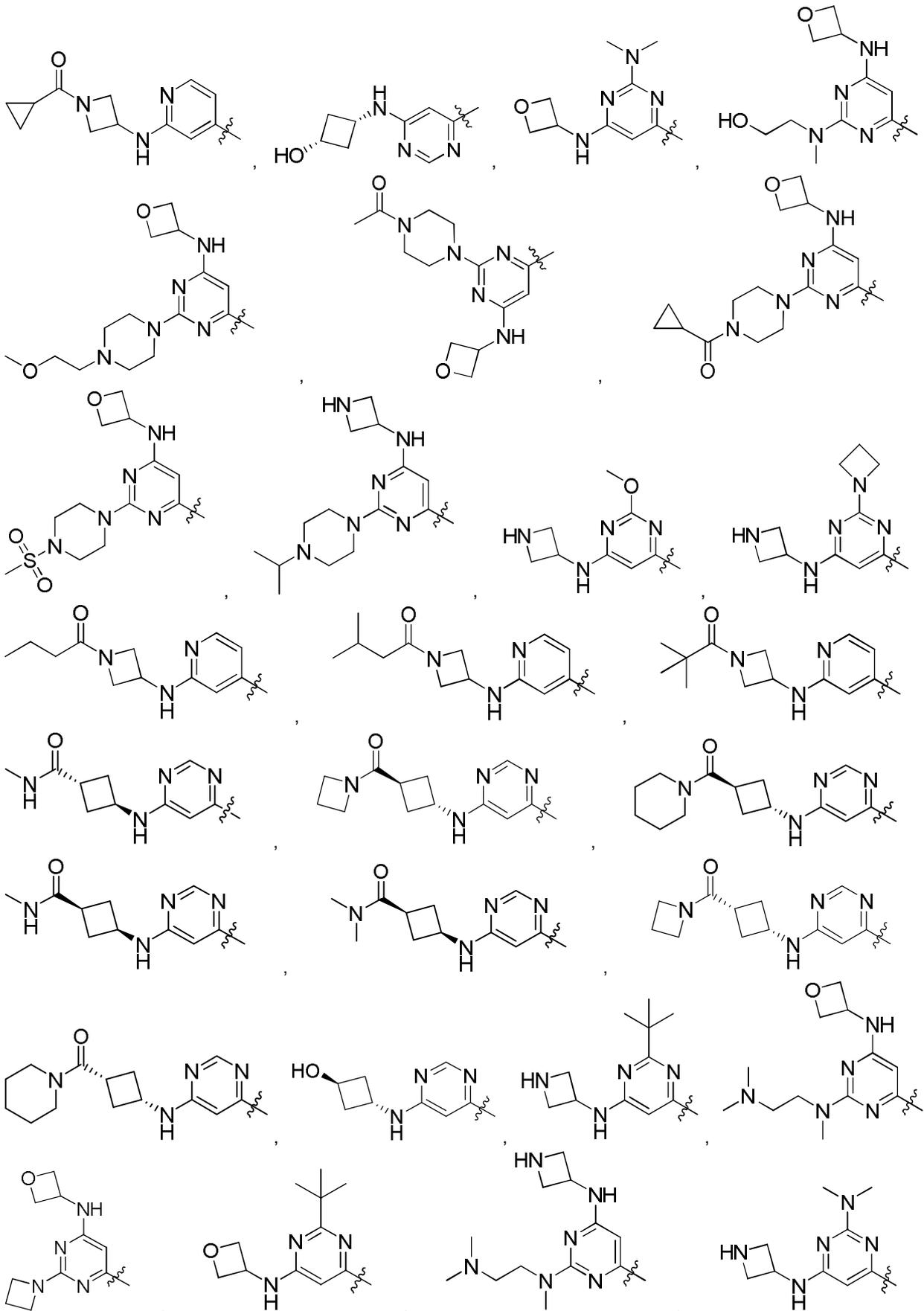


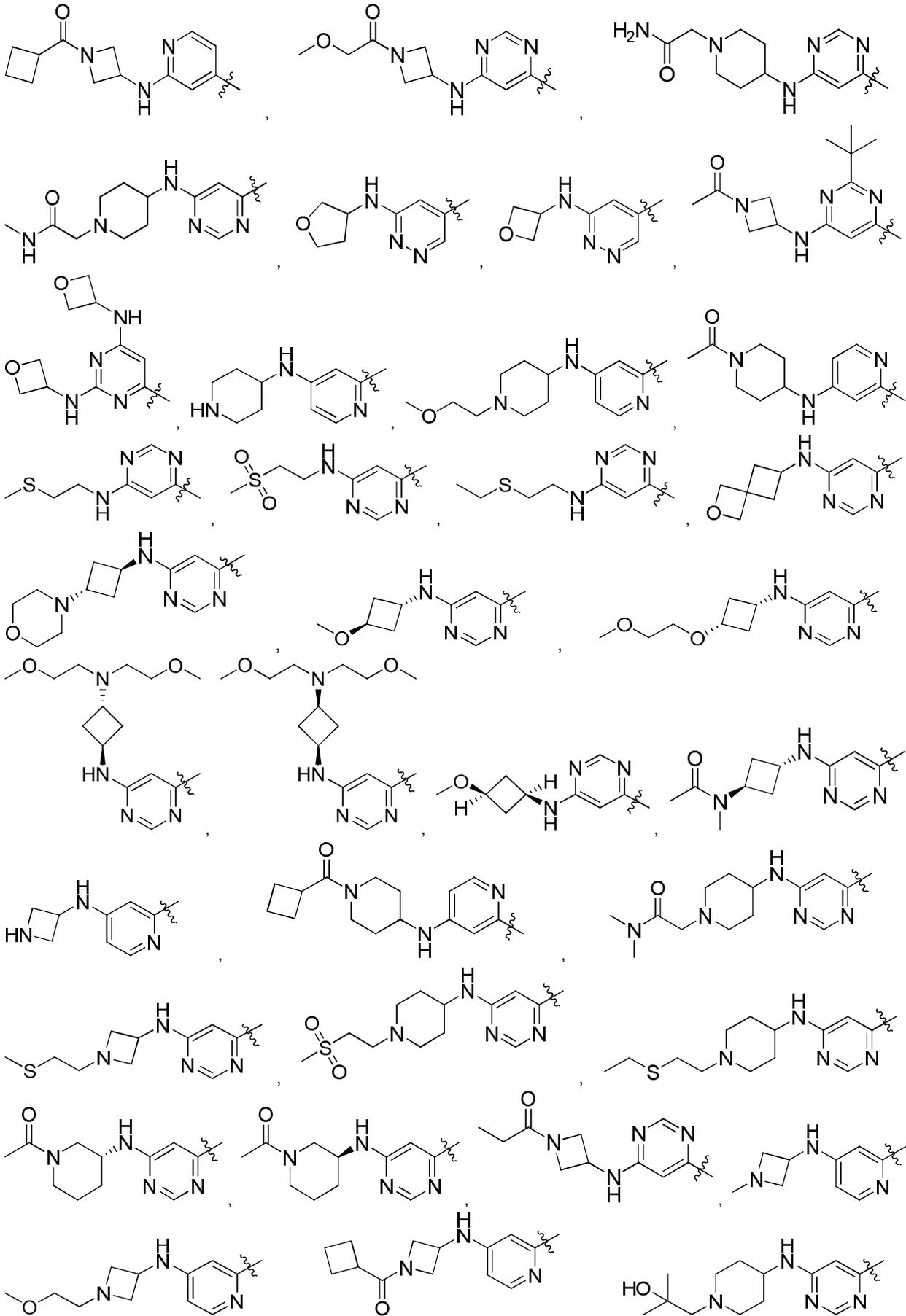
5

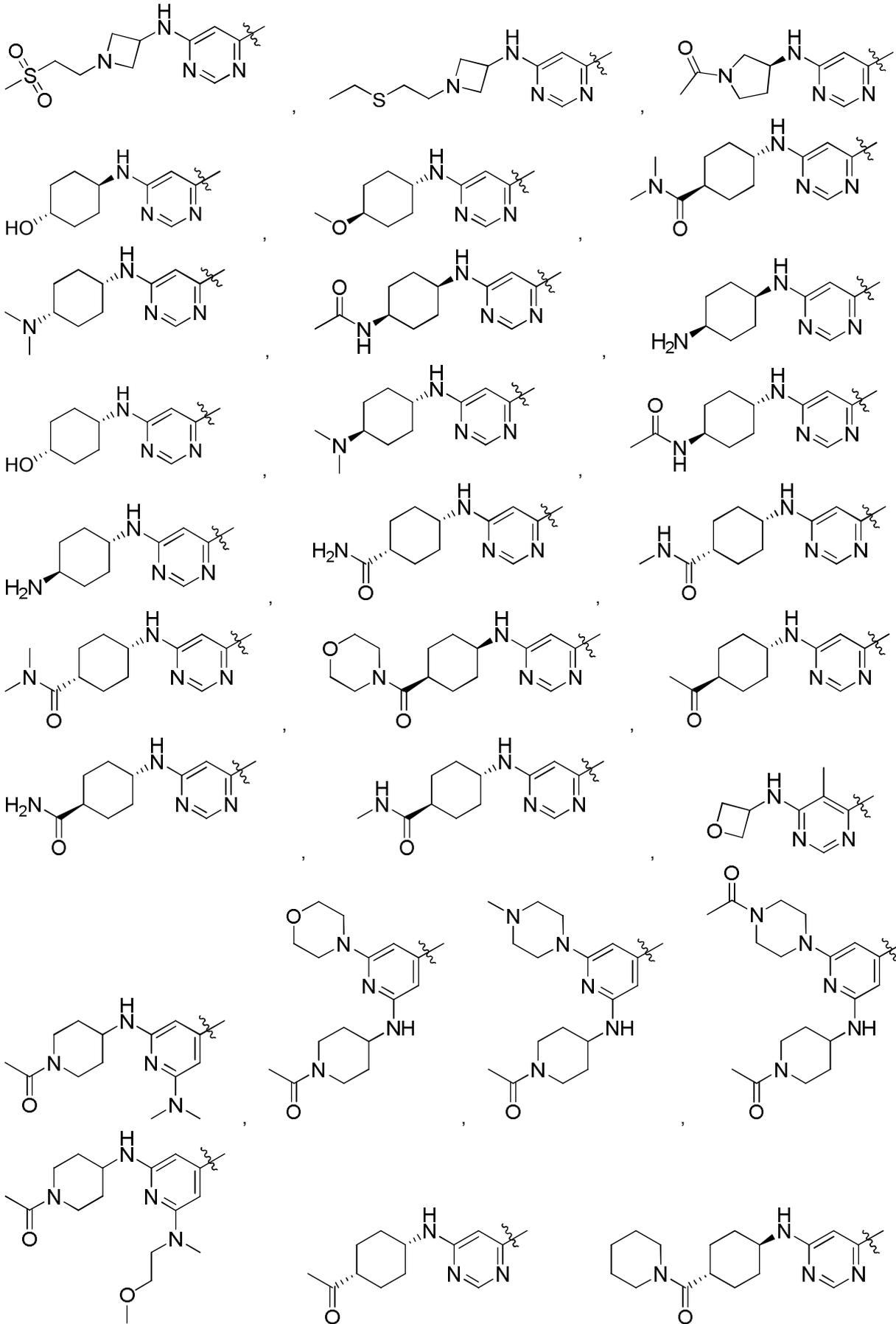


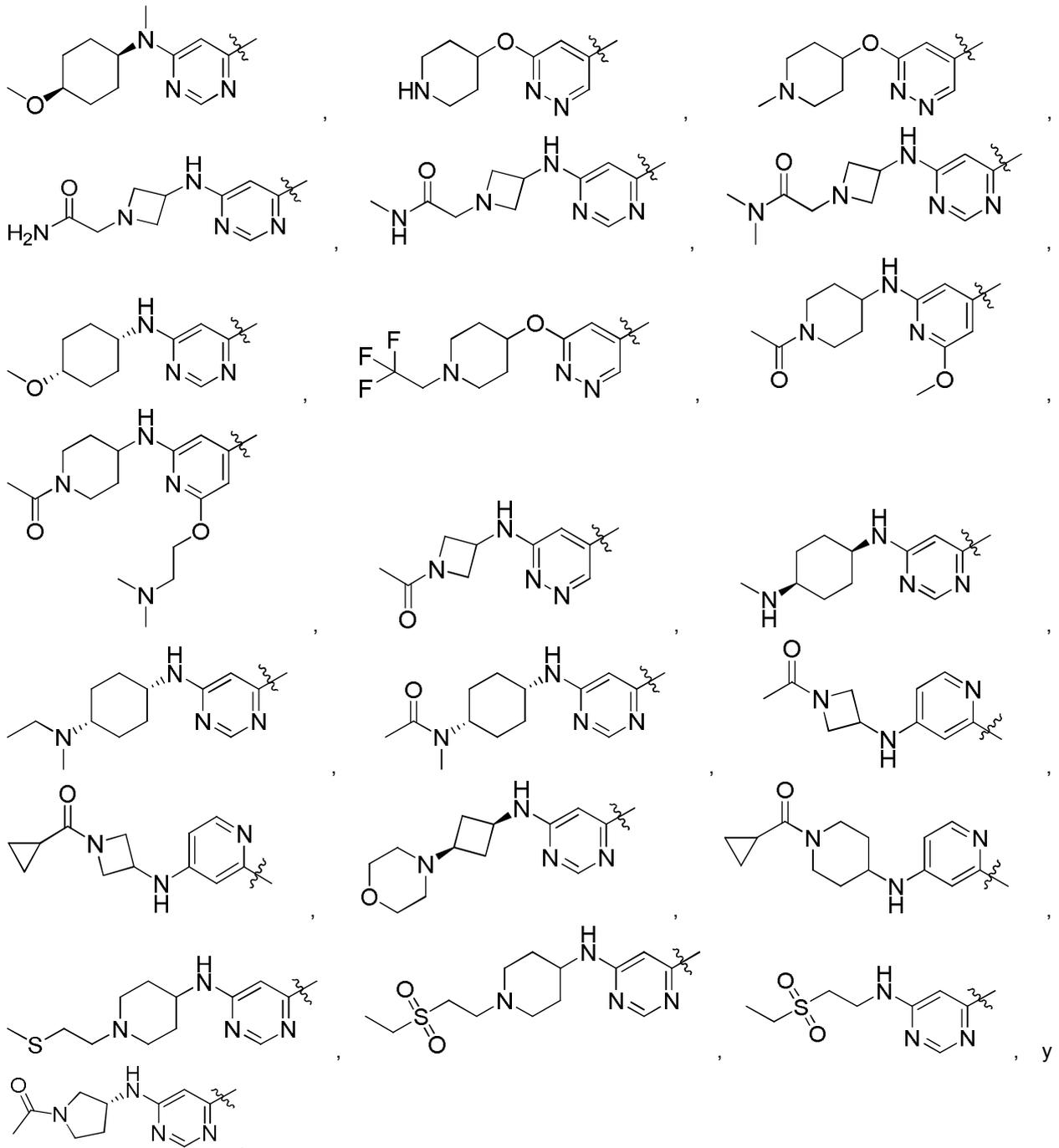


5



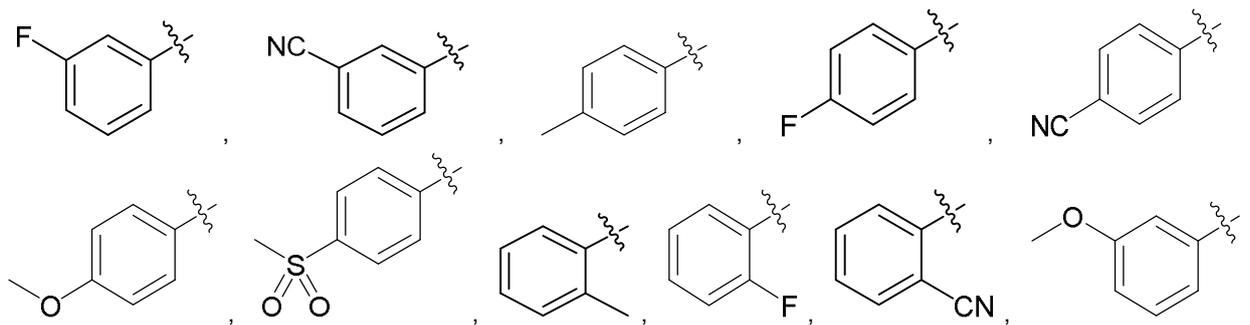




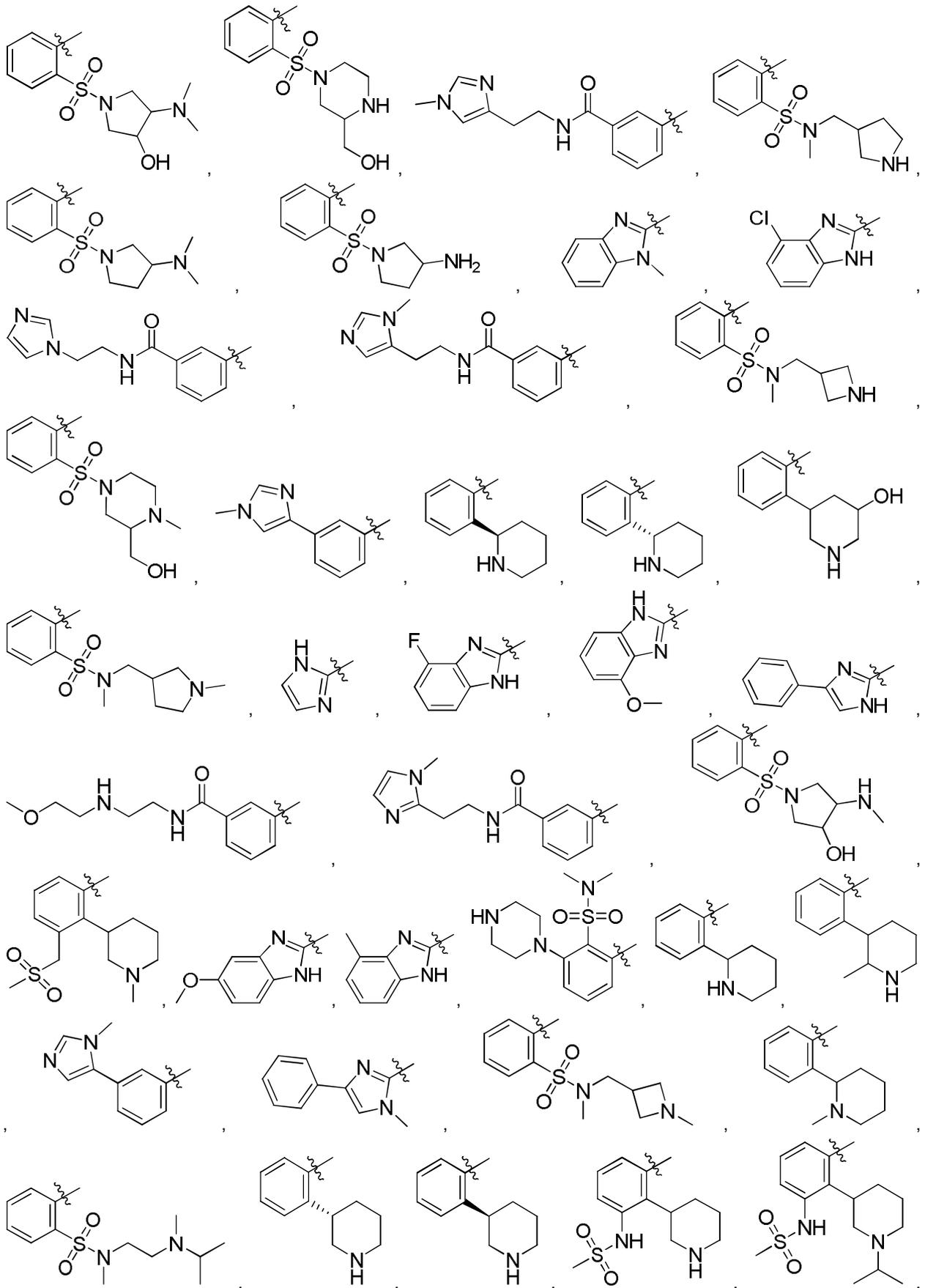


5

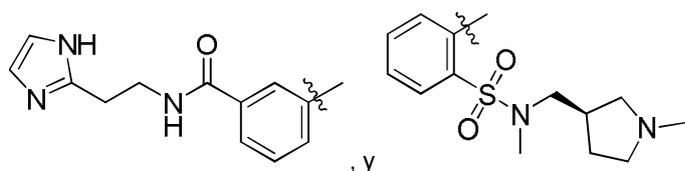
En ciertas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en:



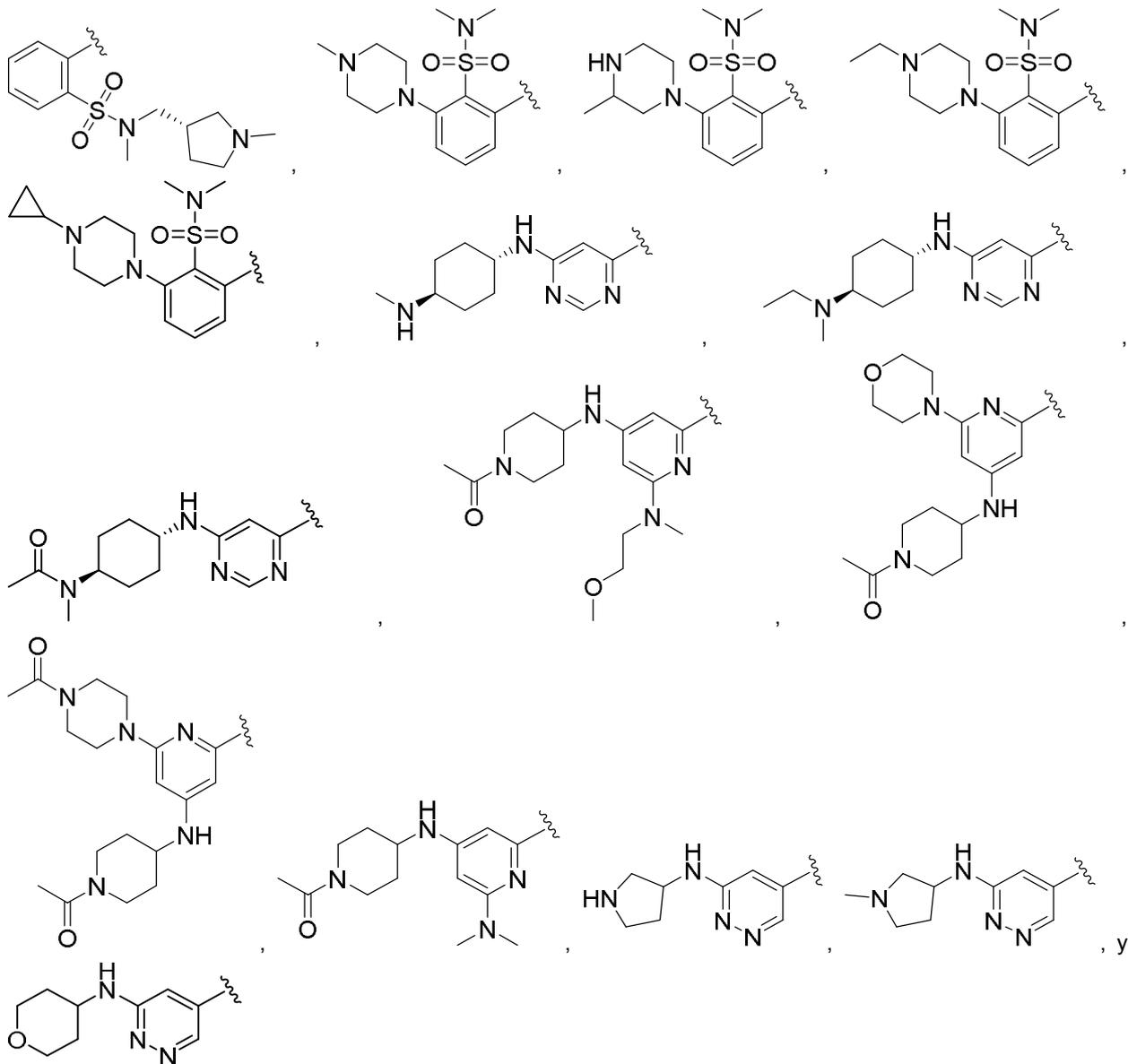
10



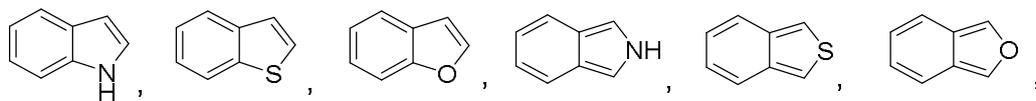
5

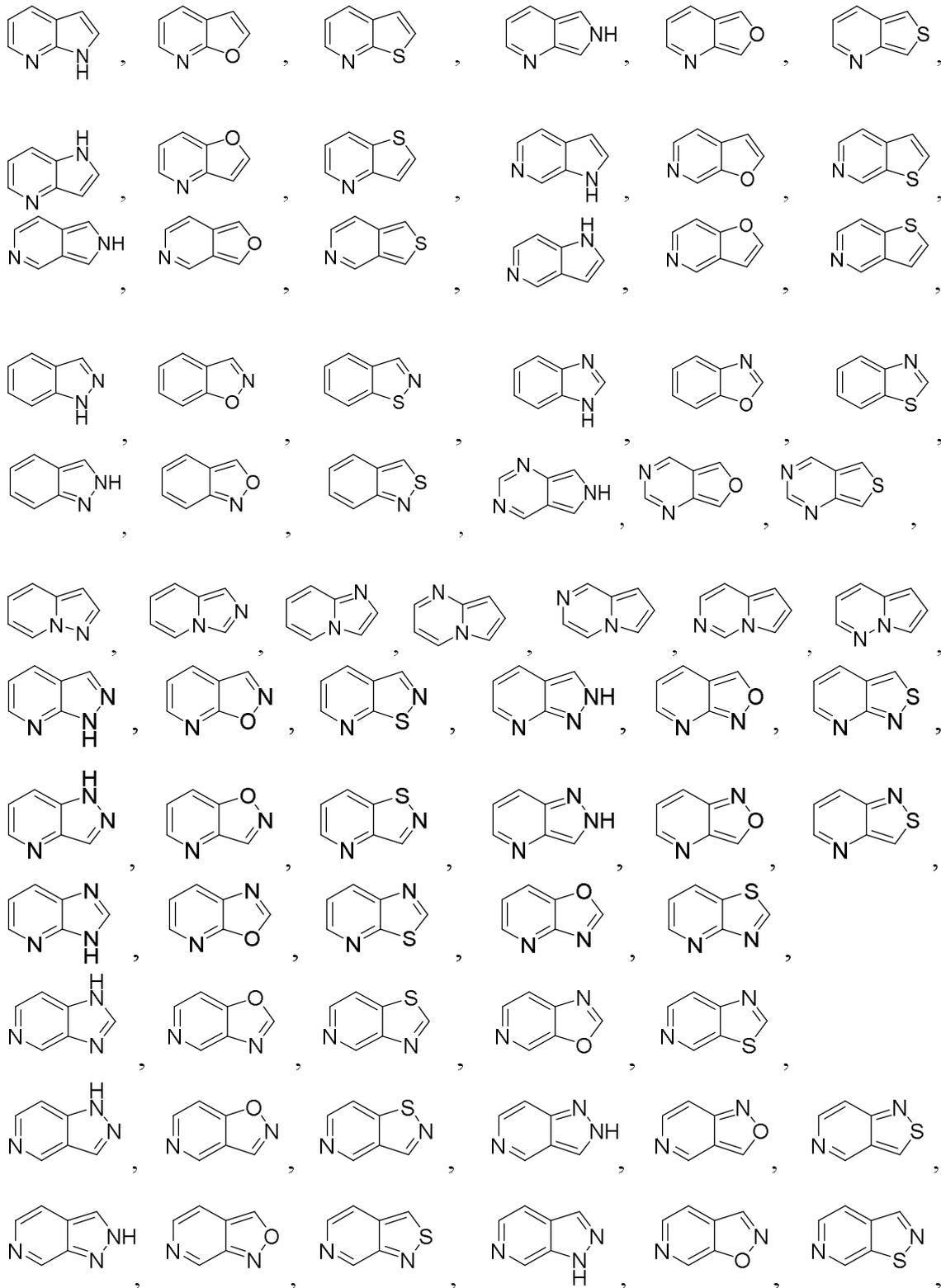


En ciertas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en:

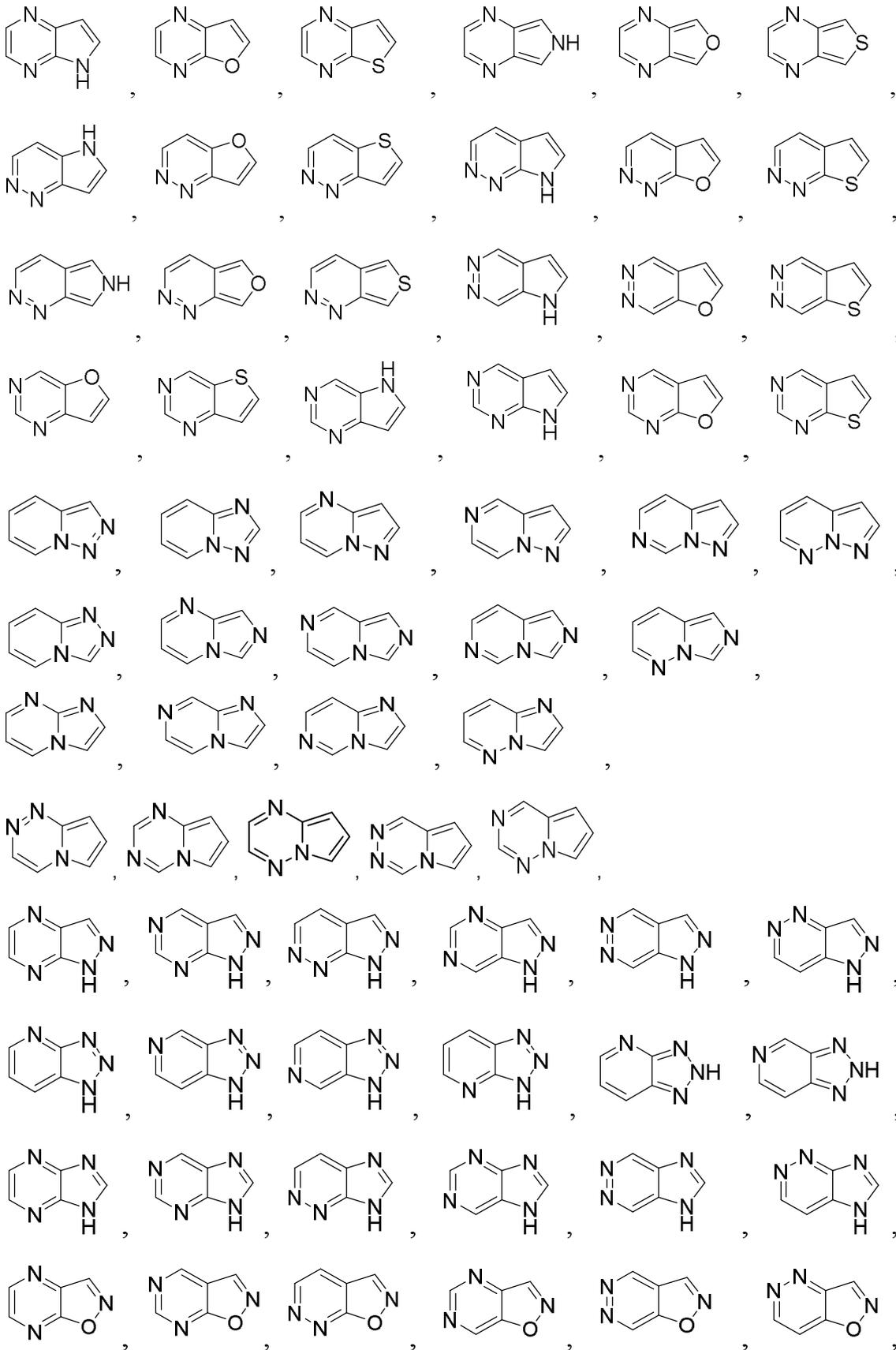


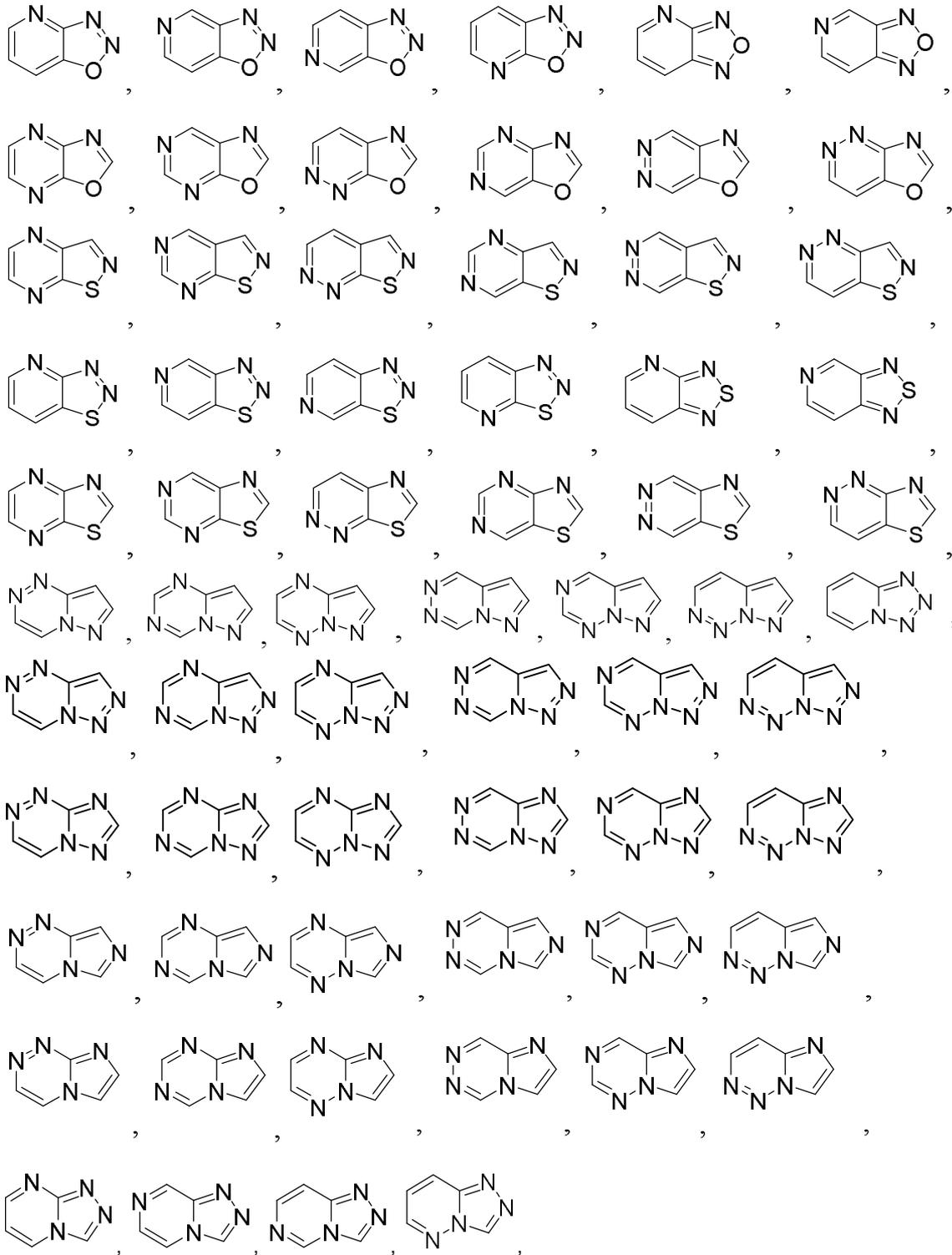
En ciertas realizaciones, Ar es un sistema de anillo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado como uno de los que figuran a continuación:





5

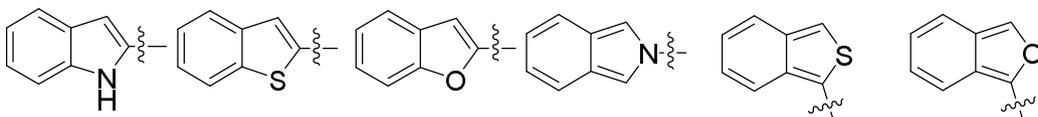


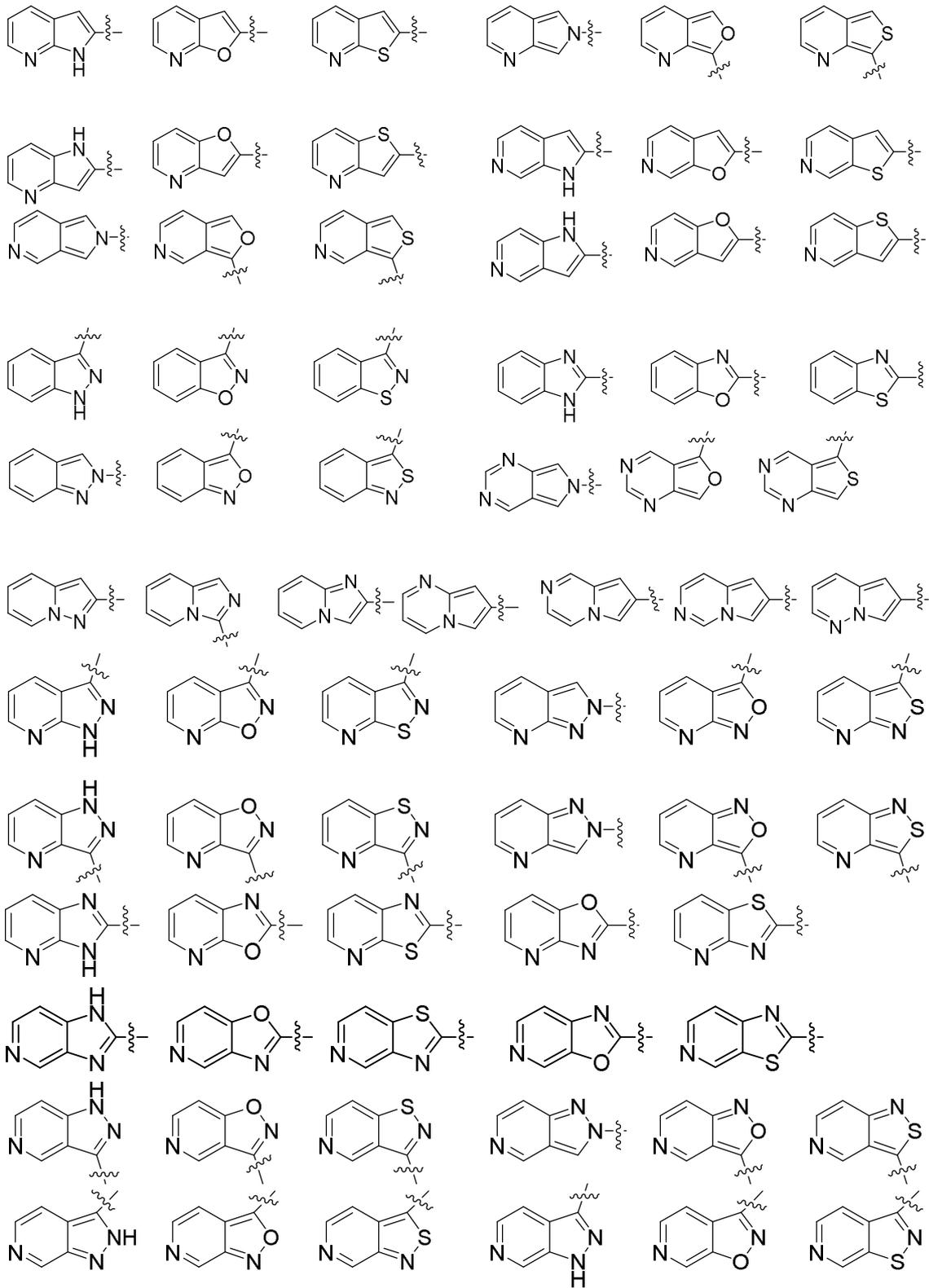


5

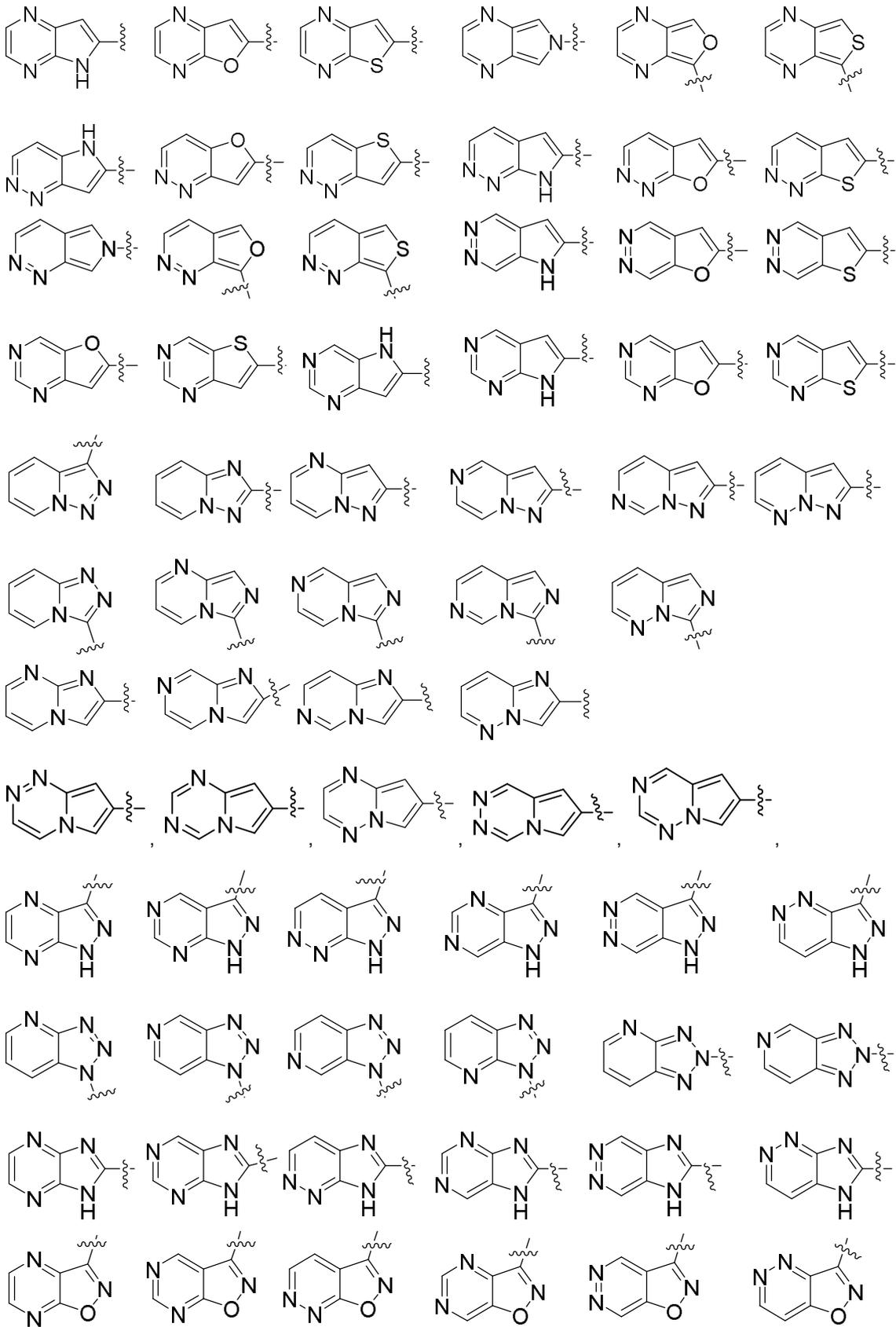
donde el punto de unión puede ser cualquier átomo de carbono o nitrógeno, según permita la valencia, y el anillo puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y, según permita la valencia.

10 En algunas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en:

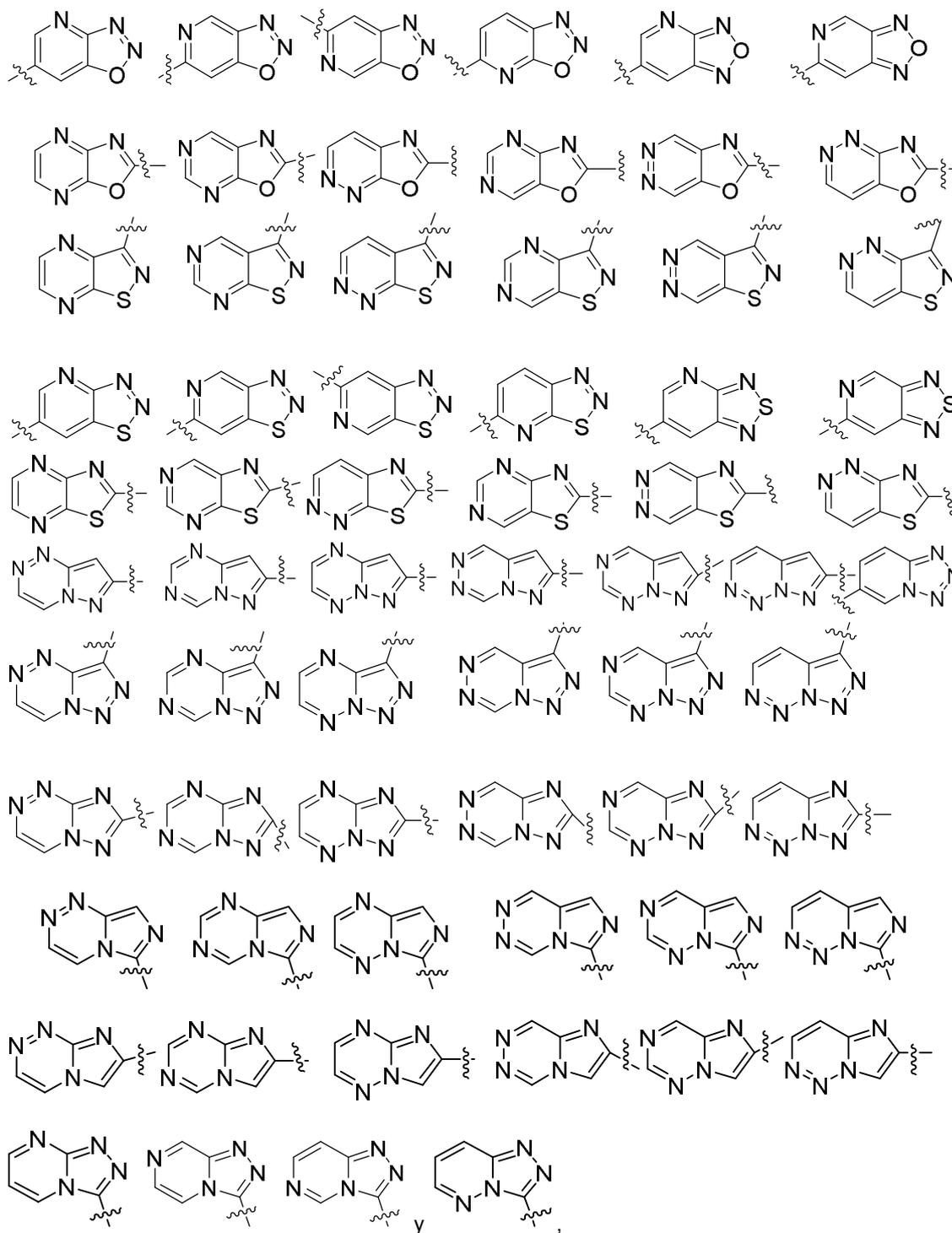




5



5

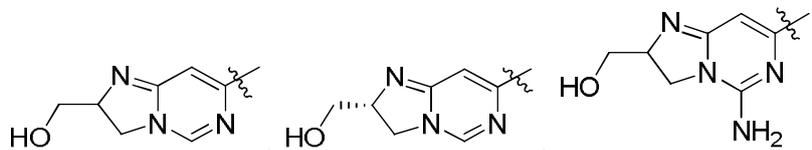


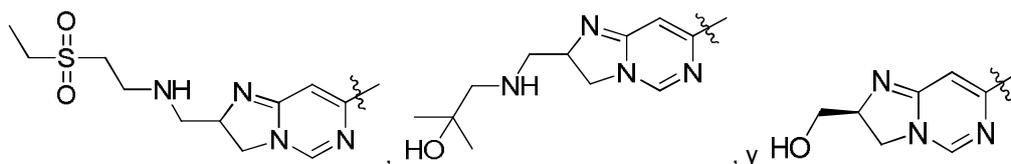
5

cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^y según permita la valencia.

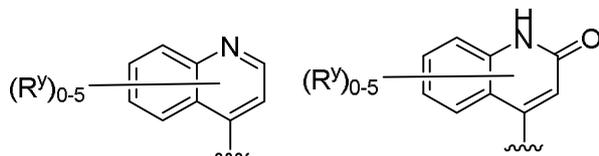
10

En ciertas realizaciones, Ar es un heterociclilo opcionalmente sustituido (es decir, un dihidroimidazo pirimidinilo opcionalmente sustituido) que se selecciona del grupo que consiste en:





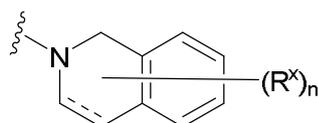
En ciertas realizaciones, Ar no es ninguna de las fórmulas que figuran a continuación:



, donde R^y es como se define en general en la presente.

- 5 Como se define en general anteriormente, cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alifático opcionalmente sustituido, -OR', y -N(R'')₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es halo. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es fluoro. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es -CN. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es metilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es -CF₃. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es -OR' o -N(R'')₂. En ciertas realizaciones, R^x no sea -OR' o -N(R'')₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^x es -OCH₃. En ciertas realizaciones, R^x no sea -OCH₃.

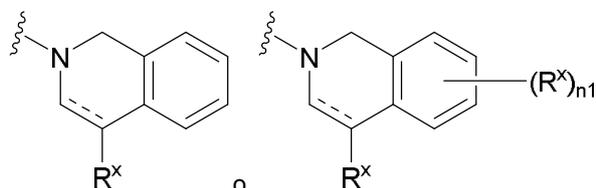
Como se entiende en general de la divulgación anterior, el sistema de anillo:



- 15 es un sistema de anillo fusionado bicíclico, es decir, un anillo fenilo fusionado a un anillo que contiene nitrógeno, donde el punto de unión al grupo funcional principal es en el nitrógeno, y donde el sistema bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido con $(R^x)_n$, donde n y R^x son como se define en la presente. Como se entiende en general, cada uno de los átomos del anillo fenilo y el anillo que contiene nitrógeno puede independientemente estar opcionalmente sustituido con R^x , según permita la valencia.

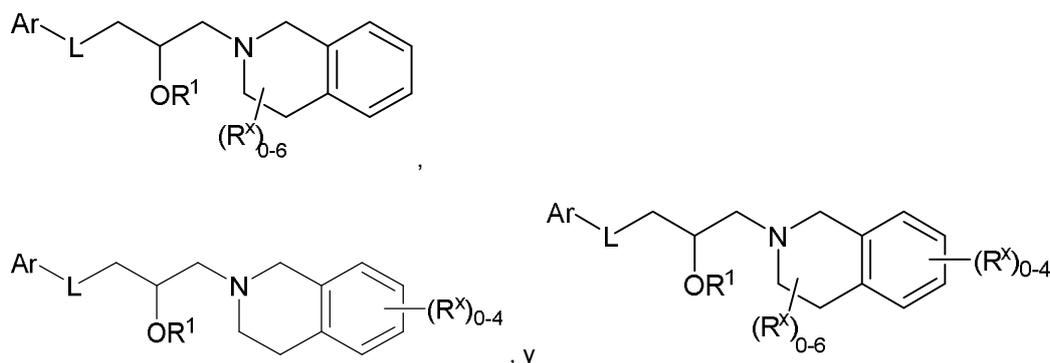
- 20 En ciertas realizaciones, el sistema de anillo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido con un o más R^x , con la condición de que cuando el anillo que contiene nitrógeno esté sustituido en una de las posiciones alfa al nitrógeno, R^x no sea -C(=O)R^{x1}, donde R^{x1} es alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^A, -N(R^B)₂, o -SR^A, donde R^A y R^B son como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones, el anillo que contiene nitrógeno no comprende un sustituyente R^x . En ciertas realizaciones, solamente átomos del anillo fenilo son opcionalmente sustituidos con un o más R^x .

- 25 En ciertas realizaciones, el anillo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido, y el sistema de anillo bicíclico fusionado es de fórmula:

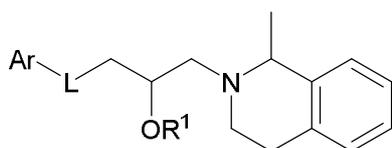


donde R^x es como se define en la presente, y n1 es 0, 1, 2, 3, o 4.

- 30 Por lo tanto, un entendido en la técnica podrá apreciar que un grupo R^x puede estar unido en cualquier lugar en el anillo tetrahydroisoquinolina o dihydroisoquinolina. En ciertas realizaciones, un grupo R^x está unido al fenilo del anillo tetrahydroisoquinolina o dihydroisoquinolina. En ciertas realizaciones, un grupo R^x está unido a la porción tetrahidropiridina o dihidropiridina del anillo tetrahydroisoquinolina o dihydroisoquinolina. En ciertas realizaciones, grupos R^x están unidos a ambas porciones de fenilo tetrahidropiridina (o dihidropiridina) del anillo tetrahydroisoquinolina (o dihydroisoquinolina). Véase, por ejemplo, las estructuras que se muestran a continuación:



En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XIV):



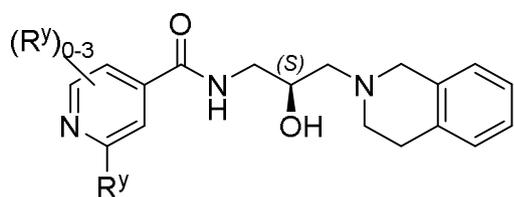
5

XIV

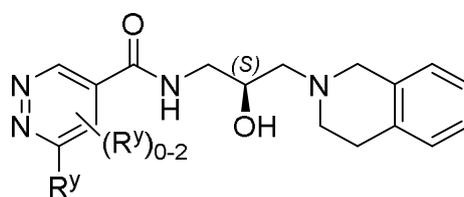
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Como se define en general anteriormente, n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10. En ciertas realizaciones, n es 0. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII):

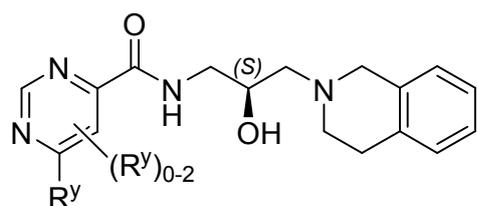


XV

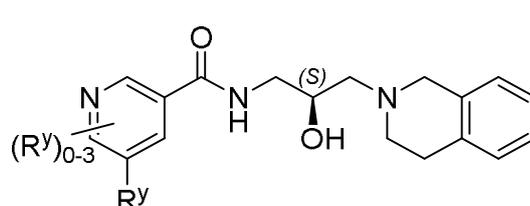


XVI

10



XVII



XVIII

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^y para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII) es independientemente como se describe en la presente.

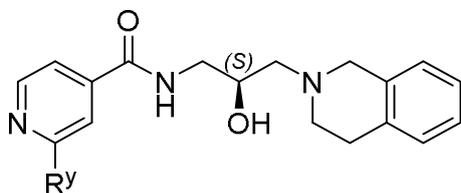
20

25

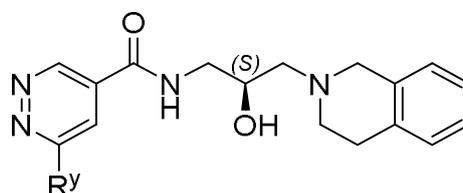
En algunas realizaciones de fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII), se entiende que cuando el grupo funcional heteroarilo que contiene nitrógeno tiene solamente un sustituyente R^y , R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII), cuando el grupo funcional heteroarilo que contiene nitrógeno tiene solamente un sustituyente R^y , R^y no es halo (por ejemplo, F o Cl) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo). En algunas realizaciones de fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII), cuando el heteroarilo que contiene nitrógeno tiene solamente un sustituyente R^y , R^y es $-N(R^B)_2$, donde R^B es como se define en general en la presente. En algunas realizaciones de fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII), cuando el heteroarilo que contiene nitrógeno tiene solamente un sustituyente R^y , R^y es $-N(R^B)_2$, y al menos un R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII), cuando el heteroarilo que contiene nitrógeno tiene solamente un sustituyente R^y , R^y es $-NHR^B$, donde R^B es como se define en general en la presente. En algunas realizaciones de fórmula (XV), (XVI), (XVII), o (XVIII), cuando el heteroarilo que contiene nitrógeno tiene solamente un sustituyente R^y , R^y es $-NHR^B$, donde R^B es heterociclilo

opcionalmente sustituido.

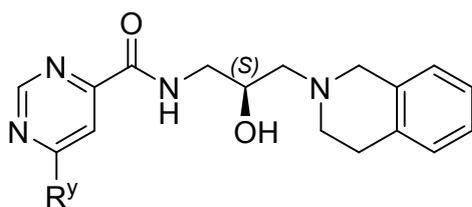
En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a):



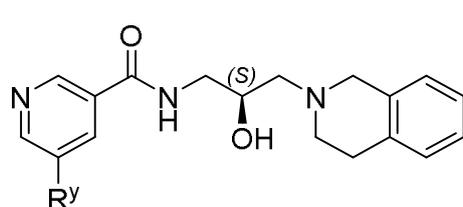
XV-a



XVI-a



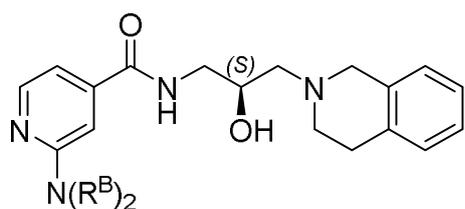
XVII-a



XVIII-a

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a) es como se describe en general en la presente. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-OR^A$, donde R^A es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-OR^A$, donde R^A es -(alquilo opcionalmente sustituido)-(carbociclilo opcionalmente sustituido), -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heterociclilo opcionalmente sustituido), o -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heteroarilo opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-OR^A$, donde R^A es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-OR^A$, donde R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-OR^A$, donde R^A es carbociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-N(R^B)_2$, donde R^B es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-NHR^B$. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-NHR^B$, donde R^B es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-NHR^B$, donde R^B es -(alquilo opcionalmente sustituido)-(carbociclilo opcionalmente sustituido)-, -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heterociclilo opcionalmente sustituido)-, o -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heteroarilo opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-NHR^B$, donde R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-NHR^B$, donde R^B es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-NHR^B$, donde R^B es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-N(CH_3)R^B$. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-N(CH_3)R^B$, donde R^B es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-N(CH_3)R^B$, donde R^B es -(alquilo opcionalmente sustituido)-(carbociclilo opcionalmente sustituido)-, -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heterociclilo opcionalmente sustituido)-, o -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heteroarilo opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-N(R^B)_2$, donde un R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-N(R^B)_2$, donde un R^B es heteroarilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), o (XVIII-a), R^y es $-N(R^B)_2$, donde un R^B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} .

En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a), donde R^y es $-N(R^B)_2$, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-a-1):

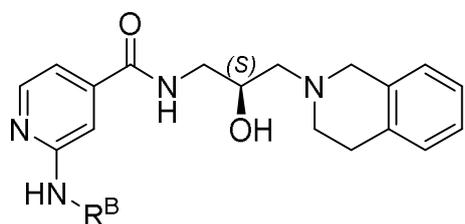


(XV-a-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^B es como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones, al menos un R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

5

En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-1), donde al menos un R^B es un hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-a-2):



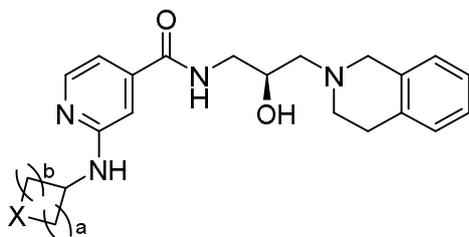
(XV-a-2)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^B es como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros. En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

10

En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), donde R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-a-3):

15



(XV-a-3)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada instancia de a y b es independientemente 1 o 2, y X es $-C(R^{XC})_2-$, $-O-$, $-S-$, o $-NR^{XN}-$, donde cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2. En ciertas realizaciones, X es $-O-$. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-NC(=O)CH_3$.

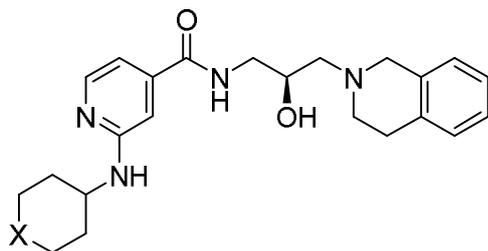
20

25

30

35

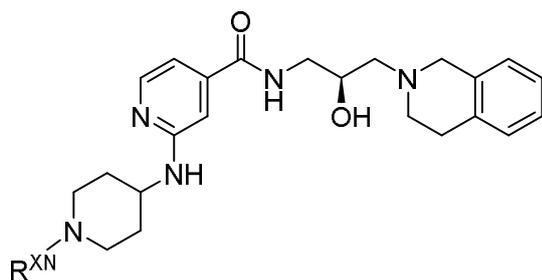
En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-3), donde a y b son 2, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-a-4):



(XV-a-4)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X es $-(R^{XC})_2-$, $-O-$, $-S-$, o $-NR^{XN}-$; cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-O-$. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}-$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, X es $-NC(=O)CH_3$.

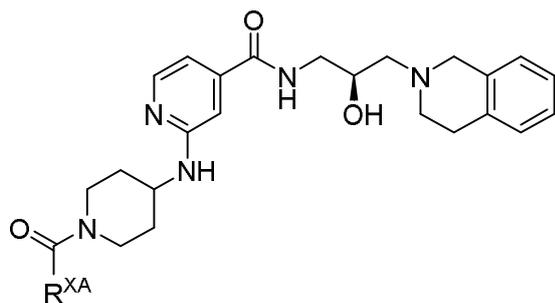
En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-4), donde X es $-NR^{XN}-$, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-a-5):



(XV-a-5)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-5), donde $-NR^{XN}-$ es $-C(=O)R^{XA}$, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-a-6):

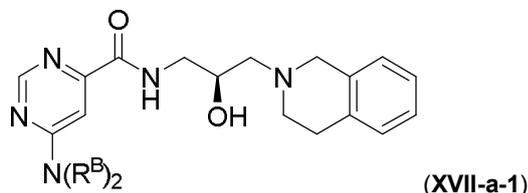


(XV-a-6)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo

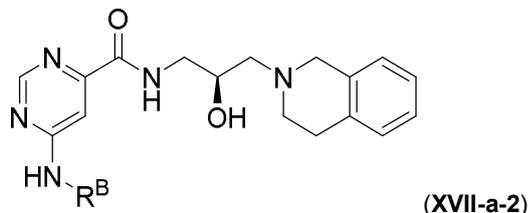
opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R^{XA} es metilo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a), donde R^y es $-N(R^B)_2$, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-1):



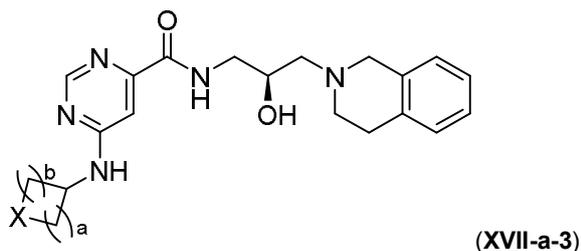
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^B es como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones, al menos un R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-1), donde al menos un R^B es un hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-2):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros. En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

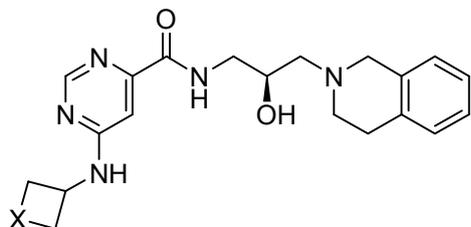
20 En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-2), donde R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-3):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada instancia de a y b es independientemente 1 o 2, y X es $-C(R^{XC})_2$, $-O-$, $-S-$, o $-NR^{XN}$, donde cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2. En ciertas realizaciones, X es $-O-$. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b

son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-NC(=O)CH_3$.

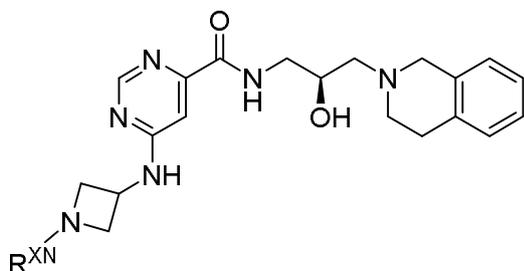
En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-3), donde a y b son 1, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-4):



(XVII-a-4)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X es $-C(R^{XC})_2-$, $-O-$, $-S-$, o $-NR^{XN}$, donde cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-O-$. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, X es $-NC(=O)CH_3$.

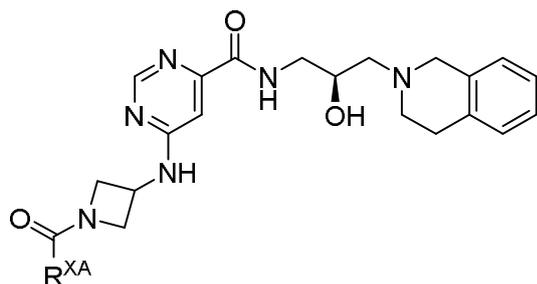
En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-4), donde X es $-NR^{XN}$, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-5):



(XVII-a-5)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo.

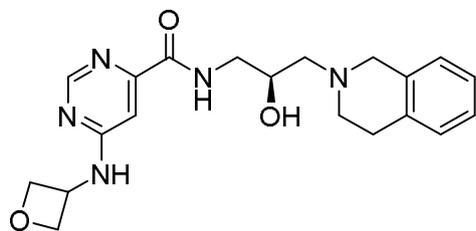
En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-5), donde $-NR^{XN}$ es $-C(=O)R^{XA}$, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-6):



(XVII-a-6)

- o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R^{XA} es metilo.

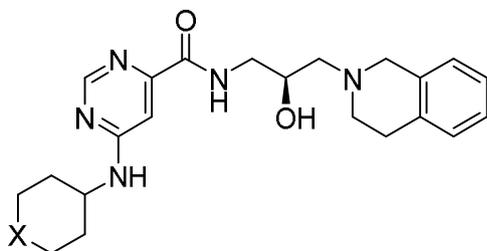
En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-4), donde X es $-NR^{XN}$ -, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-7):



(XVII-a-7)

- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

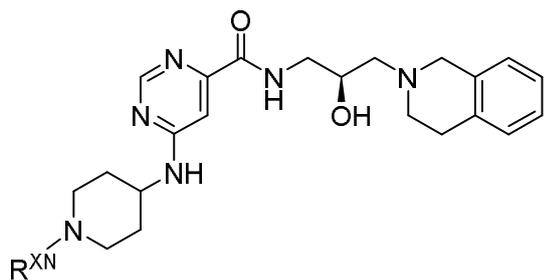
En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-3), donde a y b son 2, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-8):



(XVII-a-8)

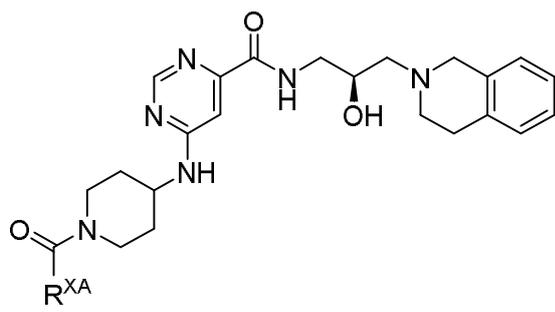
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X es $-C(R^{XC})_2$ -, $-O$ -, $-S$ -, o $-NR^{XN}$ -, donde cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-O$ -. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, X es $-NC(=O)CH_3$.

En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-a-8), donde X es $-NR^{XN}$ -, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-a-9):



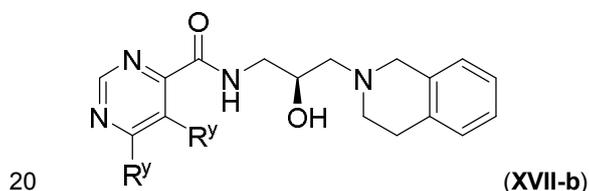
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$ donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula **(XVII-a-9)**, donde $-NR^{XN}$ es $-C(=O)R^{XA}$, se proporciona un compuesto de fórmula **(XVII-a-10)**:



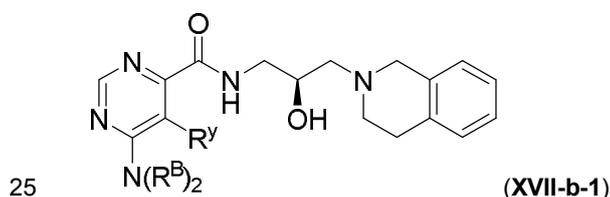
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R^{XA} es metilo.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula **(XVII-b)**:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada instancia de R^Y es como se define en general en la presente.

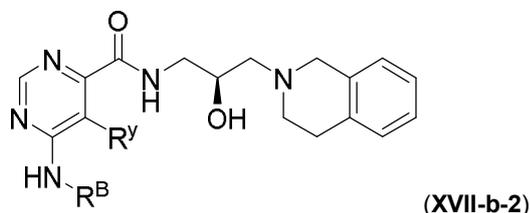
En ciertas realizaciones de fórmula **(XVII-b)**, donde al menos un R^Y es $-N(R^B)_2$, se proporciona un compuesto de fórmula **(XVII-b-1)**:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^Y cada caso de R^B son como se define en general en la

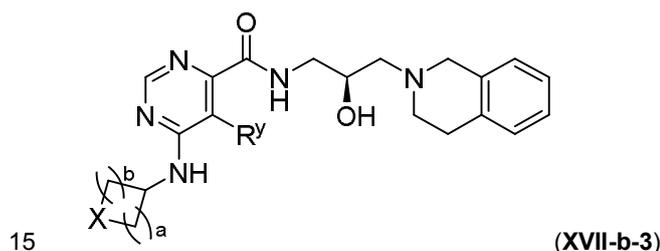
presente. En ciertas realizaciones, al menos un R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

5 En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-b-1), donde al menos un R^B es un hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-b-2):



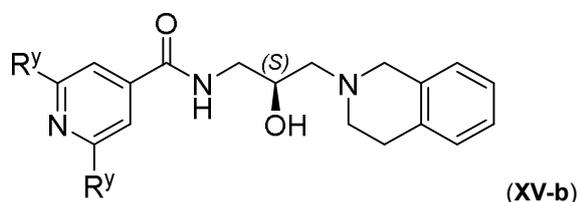
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y R^B son como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros. En ciertas realizaciones de fórmula (XV-a-2), R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula (XVII-b-2), donde R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, se proporciona un compuesto de fórmula (XVII-b-3):



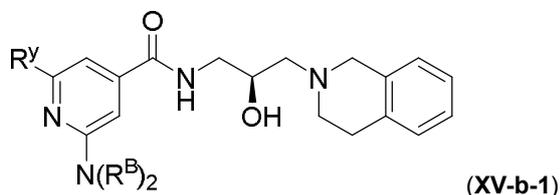
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada instancia de a y b es independientemente 1 o 2, y X es $-C(R^{XC})_2$, $-O-$, $-S-$, o $-NR^{XN}$, donde cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2. En ciertas realizaciones, X es $-O-$. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-NC(=O)CH_3$.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XV-b):



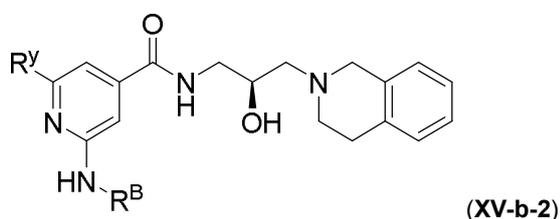
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^y es como se describe en general en la presente.

En ciertas realizaciones de fórmula (XV-b), donde al menos un R^y es $-N(R^B)_2$, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-b-1):



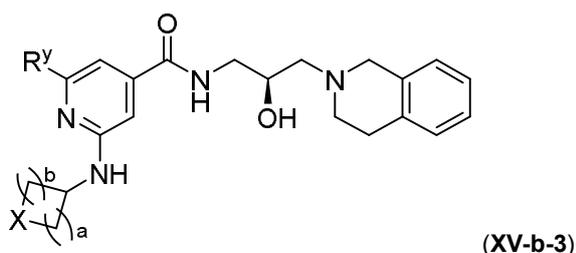
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y R^B son como se describe en general en la presente. En ciertas realizaciones, al menos un R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

- 10 En ciertas realizaciones de fórmula (XV-b-1), donde al menos un R^B es un hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-b-2):



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y R^B son como se describe en general en la presente. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

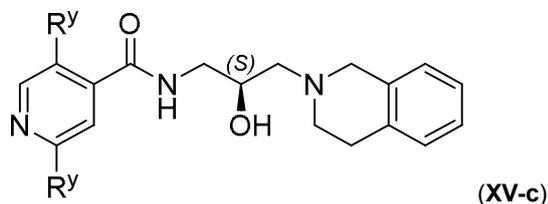
En ciertas realizaciones de fórmula (XV-b-2), donde R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-b-3):



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada instancia de a y b es independientemente 1 o 2, y X es $-C(R^{XC})_2$, $-O$ -, $-S$ -, o $-NR^{XN}$ -, donde cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2. En ciertas realizaciones, X es $-O$ -. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O$ - o $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O$ - o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O$ - o $-NR^{XN}$ -, donde R^{XN} es como se definió en general anteriormente. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O$ - o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O$ -. En ciertas

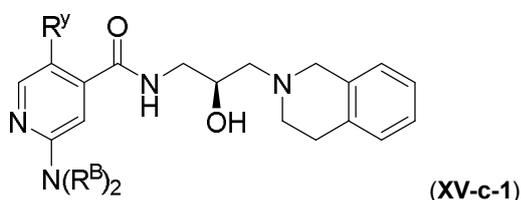
realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-NC(=O)CH_3$.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XV-c):



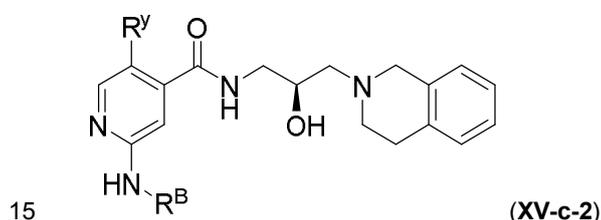
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^y es como se describe en general en la presente.

En ciertas realizaciones de fórmula (XV-c), donde al menos un R^y es $-N(R^B)_2$, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-c-1):



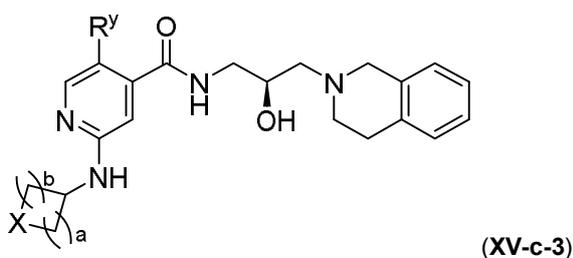
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y R^B son como se describe en general en la presente. En ciertas realizaciones, al menos un R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula (XV-c-1), donde al menos un R^B es un hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-c-2):



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^y R^B son como se describe en general en la presente. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros. En ciertas realizaciones, R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros.

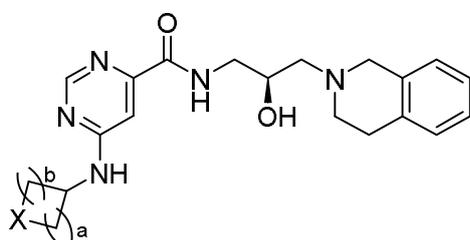
20 En ciertas realizaciones de fórmula (XV-c-2), donde R^B es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, se proporciona un compuesto de fórmula (XV-c-3):



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada instancia de a y b es independientemente 1 o 2, y X es $-C(R^{XC})_2-$, $-O-$, $-S-$, o $-NR^{XN}-$, donde cada instancia de R^{XC} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{XN} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

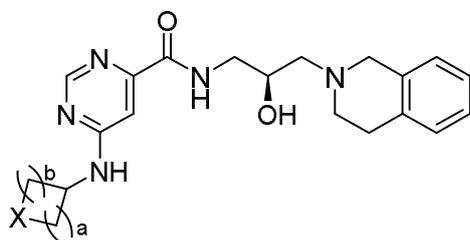
5 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno; R^{XA} es alquilo
 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1. En
 10 ciertas realizaciones, a y b son ambos 2. En ciertas realizaciones, X es $-O-$. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$,
 donde R^{XN} es como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es alquilo
 opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{XA}$, o un grupo protector nitrógeno. En ciertas realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde
 R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es alquilo opcionalmente sustituido o carbociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas
 realizaciones, X es $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es $-C(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, o
 15 ciclobutilo. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}$, donde R^{XN}
 es como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 o 2;
 y X es $-O-$ o $-NC(=O)R^{XA}$, donde R^{XA} es como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones, a y b
 son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NR^{XN}$, donde R^{XN} es como se define en general en la presente. En ciertas realizaciones,
 a y b son ambos 1; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 1; y X es $-O-$. En ciertas
 realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-O-$ o $-NC(=O)CH_3$. En ciertas realizaciones, a y b son ambos 2; y X es $-$
 $NC(=O)CH_3$.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula (XVII-a-3):



(XVII-a-3).

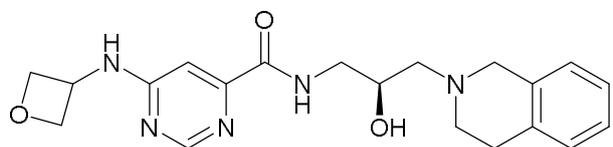
En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es una sal de hidrocloreto de Fórmula (XVII-a-3):

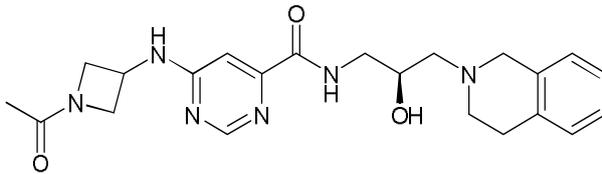
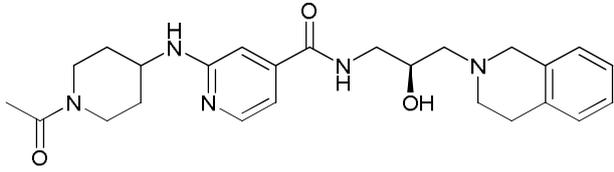
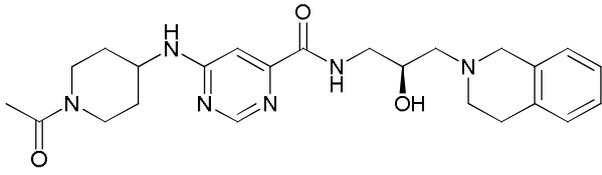


(XVII-a-3).

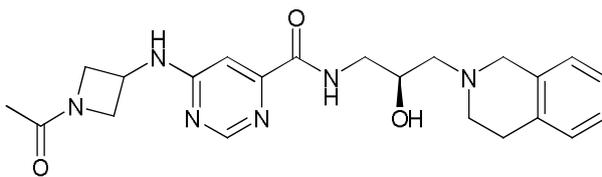
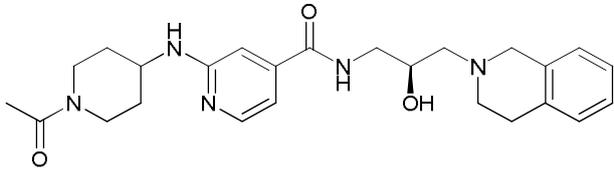
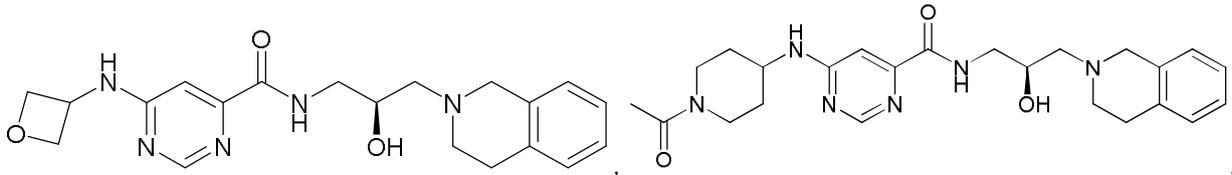
20 En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, Fórmula
 (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), el compuesto proporcionado
 está en forma de base libre. En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-
 25 a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), el compuesto proporcionado está en forma de una sal
 farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable proporcionada se forma
 con ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido acético, ácido
 oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico. En algunas realizaciones, la
 sal farmacéuticamente aceptable proporcionada es adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato,
 30 benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato,
 dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato,
 hexanoato, hidriodida, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato,
 malonato, metanesulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato,
 persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, stearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-
 35 toluenosulfonato, undecanoato, o sales de valerato. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable
 proporcionada es una sal hidrocloreto. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable proporcionada
 es una sal de tartrato. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable proporcionada es un monosal
 de tartrato. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable proporcionada es una sal de bitartrato.

En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado es una de las fórmulas que figuran a continuación:

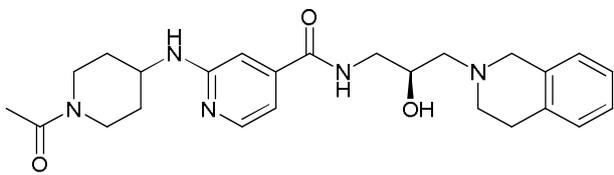
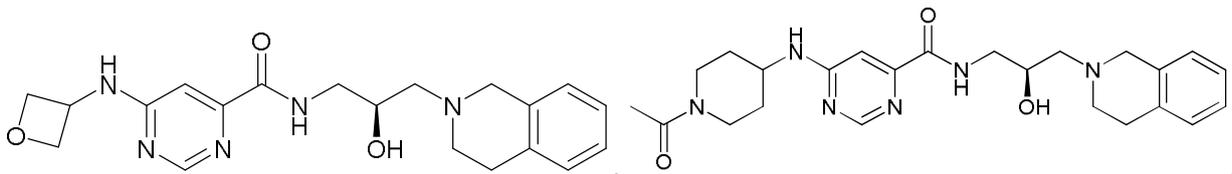


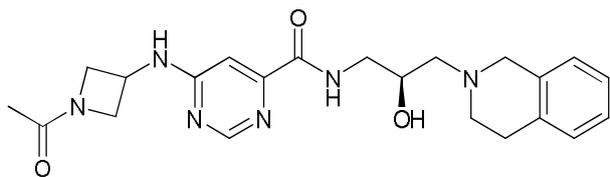


5 En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de hidrocloreuro de una de las fórmulas que figuran a continuación:



10 En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de tartrato de una de las fórmulas que figuran a continuación:





En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de monotartrato del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es una sal de bitartrato del mismo.

5 En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es halo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es fluoro. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es cloro. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -CN.

10 En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^y es -OR^A, donde R^A es -(alquilo opcionalmente sustituido)-(carbociclilo opcionalmente sustituido)-, -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heterociclilo opcionalmente sustituido)-, o -(alquilo opcionalmente sustituido)-(heteroarilo opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es metoxi, etoxi, o propoxi. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es metoxi. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es alquilo C₁₋₆ sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es -OCH₂CH₂N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiranilo. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es piperidinilo opcionalmente sustituido o piperazinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -OR^A, donde R^A es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

25 En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es -N(R^B)₂. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, donde cada R^B es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, donde cada R^B es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -NHR^B. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -NHR^B, donde cada R^B es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), o -NH₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es -NH₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es -NHCH₃. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(CH₃)R^B, donde cada R^B es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, donde cada R^B es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -NHR^B. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), o -NH₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es -NH₂. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, -NHR^B, o -N(CH₃)R^B, donde al menos un R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, -NHR^B, o -N(CH₃)R^B, donde al menos un R^B es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, -NHR^B, o -N(CH₃)R^B, donde al menos un R^B es oxetaniilo, tetrahidropiranilo, o tetrahidrofuranilo. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, -NHR^B, o -N(CH₃)R^B, donde al menos un R^B es piperidinilo opcionalmente sustituido o piperazinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, -NHR^B, o -N(CH₃)R^B, donde al menos un R^B es -(alquil C₁₋₆ opcionalmente sustituido)-(alquilo C₁₋₆ heterociclilo). En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, donde un R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, donde un R^B es heteroarilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, al menos un R^y es -N(R^B)₂, donde un R^B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C₁₋₄.

55 En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es alifático sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es unalifático sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertas

realizaciones, al menos un R^y es alquilo C₁₋₆ sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es metilo, etilo, o propilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es metilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –CF₃, CHF₂, o CH₂F. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido sustituido adicionalmente con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, o heterociclilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es bencilo.

5 En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –(alquil C₁₋₆)-(opcionalmente sustituidoarilo). En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –(alquil C₁₋₆)-(heteroarilo opcionalmente sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –(alquil C₁₋₆)-(heterociclilo opcionalmente sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –(alquil C₁₋₆)-arilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –(alquil C₁₋₆)-heteroarilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –(alquil C₁₋₆)-heterociclilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –CH₂-arilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –CH₂-heteroarilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –CH₂-heterociclilo.

En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es –C(O)N(R^B)₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)NHR^B. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)NH₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)N(R^B)₂, donde los grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)N(R^B)₂, donde los grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un morfolinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es –SO₂N(R^B)₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂NHR^B. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂NH₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂N(R^B)₂, donde ningún R^B es hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂NH(alquilo C₁₋₆) o –SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂N(CH₃)₂. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂N(R^B)₂, donde los grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂-morfolinilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂-piperidinilo, -SO₂-piperazinilo, o –SO₂-piperidinilo.

En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es –SO₂R^A. En algunas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂R^A, donde R^A es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂(alquilo C₁₋₆). En algunas realizaciones, al menos un R^y es –SO₂CH₃. En algunas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)R^A. En algunas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)R^A, donde R^A es alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)(alquilo C₁₋₆). En algunas realizaciones, al menos un R^y es –C(O)CH₃.

En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es –N(R^B)C(O)R^A. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –NHC(O)R^A. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –NHC(O)(alquilo C₁₋₆). En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –NHC(O)CH₃.

En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es –N(R^B)SO₂R^A. En algunas realizaciones, al menos un R^y es –NHSO₂R^A. En algunas realizaciones, al menos un R^y es –N(alquilo C₁₋₆)SO₂R^A. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –NHSO₂(alquilo C₁₋₆) o –N(alquilo C₁₋₆)SO₂(alquilo C₁₋₆). En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –NHSO₂CH₃. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es –N(CH₃)SO₂CH₃.

En algunas realizaciones, por ejemplo, para la Fórmula (A) y cualquier subgénero de la misma, por ejemplo, para la Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), al menos un R^y es heterociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, o metilpirrolidinilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es piperidinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es opcionalmente sustituido piperidinilo, opcionalmente sustituido piperazinilo, o morfolinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, metilpiperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, acetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, aziridinilo, o metilaziridinilo. En algunas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo

opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un pirazolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un imidazolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un piridilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es un pirimidilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^y es pirazolilo, metilpirazolilo, imidazolilo, o metilimidazolilo.

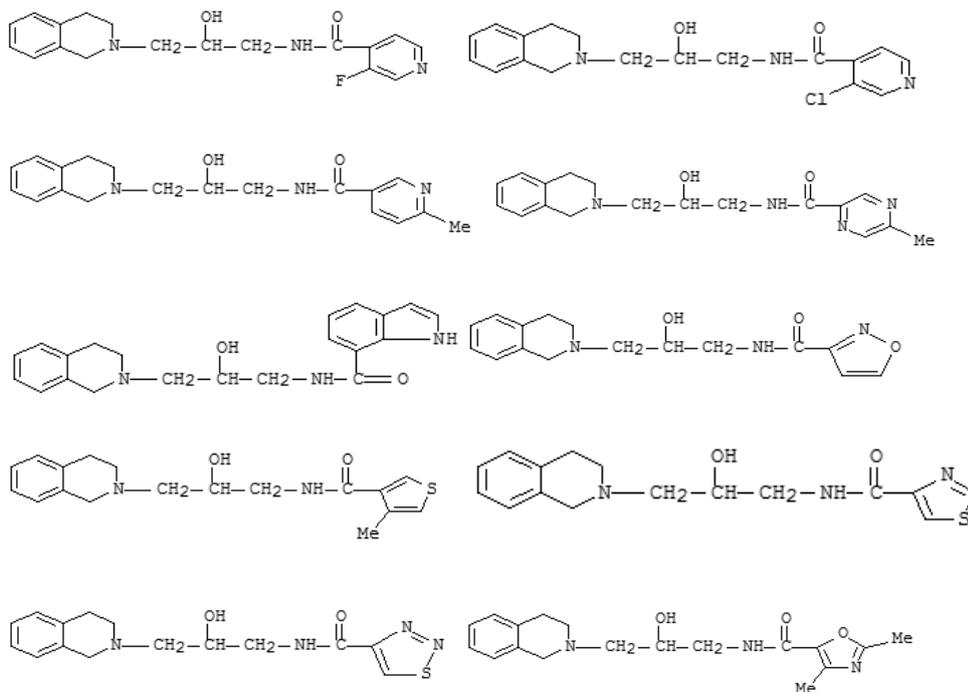
Como se definió en general anteriormente, R^{A1} y R^{A2} son independientemente hidrógeno, C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, o -CH(CF₃)CH₃. En algunas realizaciones, R^{A1} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es acetilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es CH₃SO₂-. En algunas realizaciones, R^{A2} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A2} es C₁₋₃ alquilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A2} es metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R^{A2} es -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, o -CH(CF₃)CH₃. En algunas realizaciones, R^{A2} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A2} es acetilo. En algunas realizaciones, R^{A2} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es CH₃SO₂-. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, o -CH(CF₃)CH₃. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es acetilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno, y R^{A2} es CH₃SO₂-. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es metilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es etilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es n-propilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, y R^{A2} es metilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, y R^{A2} es etilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, y R^{A2} es n-propilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, y R^{A2} es isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, y R^{A2} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es metilo, y R^{A2} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es etilo, y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es etilo, y R^{A2} es metilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es etilo, y R^{A2} es etilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es etilo, y R^{A2} es n-propilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es etilo, y R^{A2} es isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es etilo, y R^{A2} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es etilo, y R^{A2} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es n-propilo, y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es n-propilo, y R^{A2} es metilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es n-propilo, y R^{A2} es etilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es n-propilo, y R^{A2} es n-propilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es n-propilo, y R^{A2} es isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es n-propilo, y R^{A2} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es n-propilo, y R^{A2} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es isopropilo y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es isopropilo y R^{A2} es metilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es isopropilo y R^{A2} es etilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es isopropilo, y R^{A2} es n-propilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es isopropilo, y R^{A2} es isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es isopropilo, y R^{A2} es acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es isopropilo, y R^{A2} es un grupo protector nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es acilo sustituido o no sustituido, y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es un grupo protector nitrógeno, y R^{A2} es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{A1} es un grupo protector nitrógeno y R^{A2} es metilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es un grupo protector nitrógeno, y R^{A2} es etilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es un grupo protector nitrógeno, y R^{A2} es n-propilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es un grupo protector nitrógeno, y R^{A2} es isopropilo. En algunas realizaciones, R^{A1} es un grupo protector nitrógeno, y R^{A2} es un grupo protector nitrógeno.

Como se definió en general anteriormente, R^{A1} y R^{A2} se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno interviniente para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^{A1} y R^{A2} se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno interviniente para formar un sustituido o no sustituido azetidina. En ciertas realizaciones, R^{A1} y R^{A2} se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno interviniente para formar un sustituido o no sustituido pirrolidina. En ciertas realizaciones, R^{A1} y R^{A2} se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno interviniente para formar un sustituido o no sustituido piperidina. En ciertas realizaciones, R^{A1} y R^{A2} se

pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno interviniente para formar un sustituido o no sustituido piperazina. En ciertas realizaciones, R^{A1} y R^{A2} se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno interviniente para formar un sustituido o no sustituido morfolina.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado no es de ninguna de las fórmulas que figuran a continuación:

5



10 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto que se enumera en la Tabla 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
1		387.1947	388.2
2		390.2056	391.2
3		310.1681	311.1

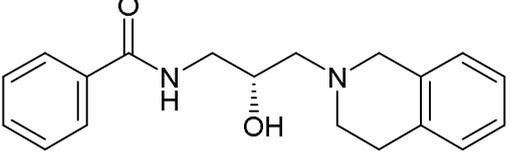
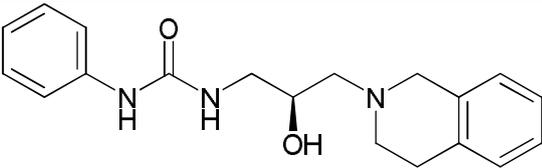
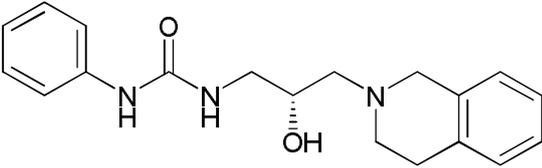
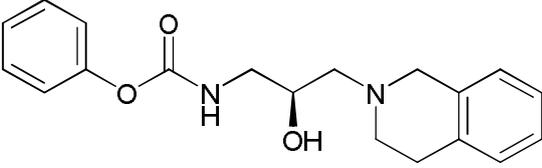
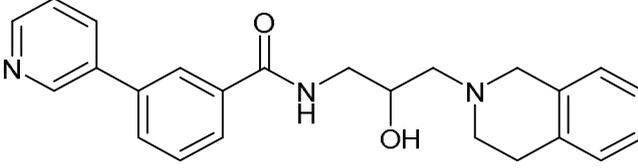
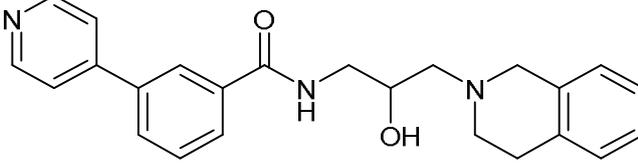
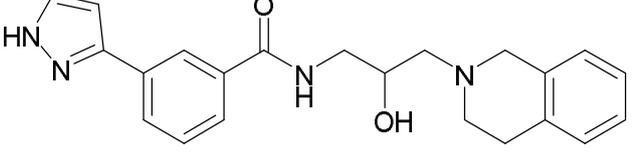
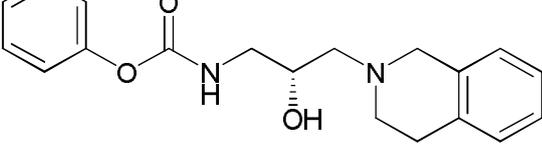
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
4		310.1681	311.1
5		325.179	326.2
6		325.179	326.2
7		326.163	327.2
8		387.1947	388.2
9		387.1947	388.2
10		376.1899	377.2
11		326.163	327.2

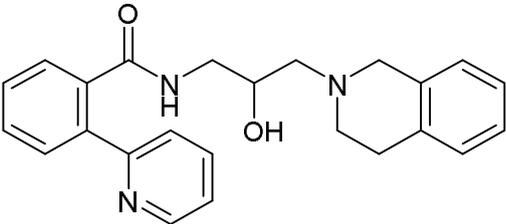
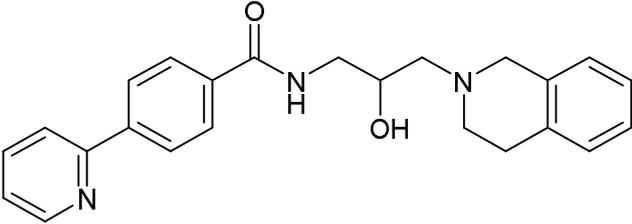
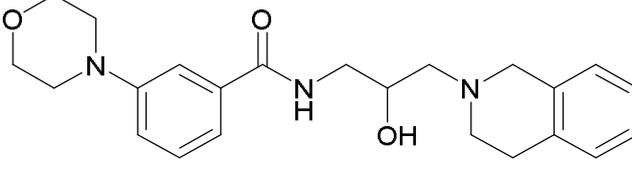
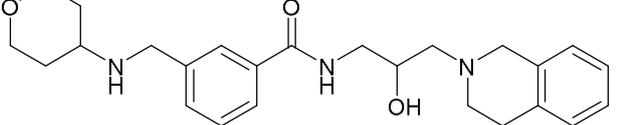
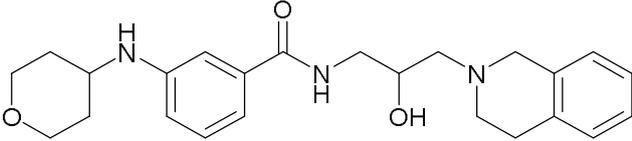
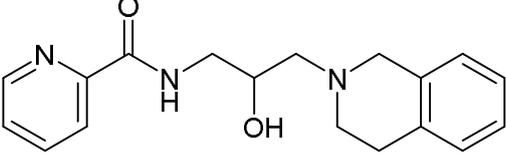
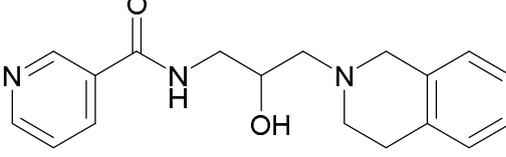
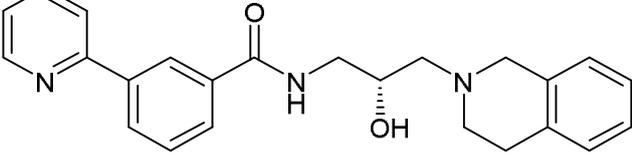
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
12		387.1947	388.2
13		387.1947	388.2
14		395.2209	396.2
15		423.2522	424.2
16		409.2365	410.2
17		311.1634	312.1
18		311.1634	312.2
19		387.1947	388.2

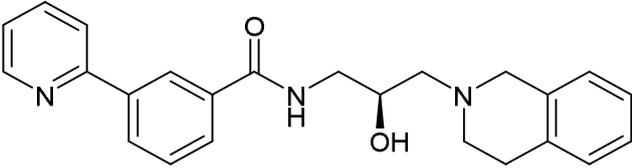
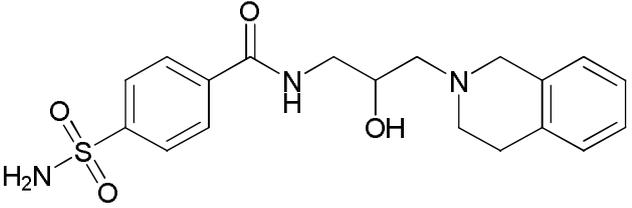
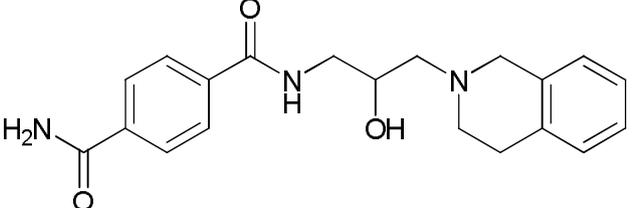
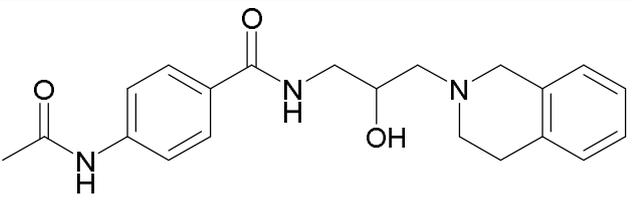
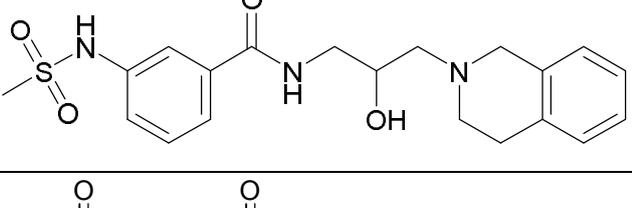
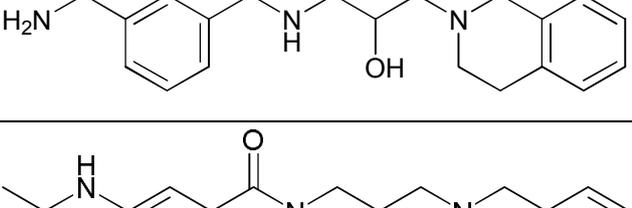
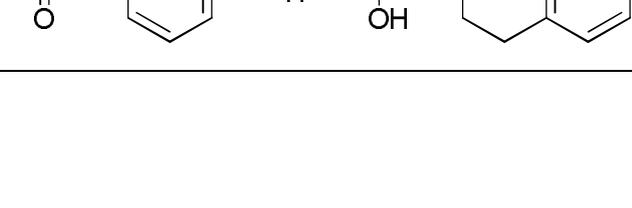
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
20		387.1947	388.2
21		389.1409	390.1
22		353.1739	354.1
23		367.1896	368.1
24		403.1566	404.1
25		353.1739	354.2
26		367.1896	368.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
27		403.1566	404.2
28		397.2365	398.1
29		408.2525	409.2
30		422.2682	423.2
31		403.1566	404.2
32		389.1409	390.1
33		389.1409	390

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
34		393.2416	394.1
35		394.2369	395.2
36		408.2525	409.2
37		379.226	380.2
38		393.2416	394.2
39		383.2209	384.2
40		423.2522	424.2
41		451.2835	452.3

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
42		379.226	380.2
43		409.2365	410.2
44		409.2365	410.2
45		395.2209	396.2
46		423.2158	424.2
47		437.2678	438.3
48		410.2206	411.2
49		423.2522	424.1

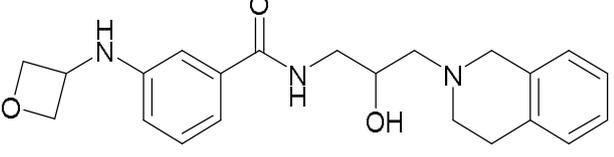
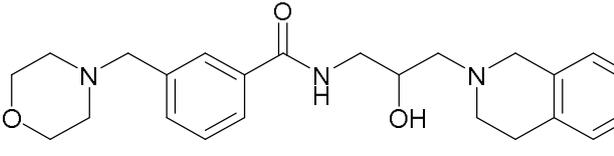
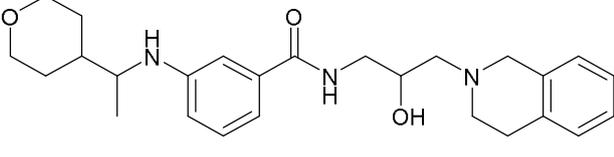
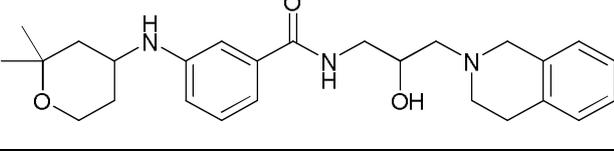
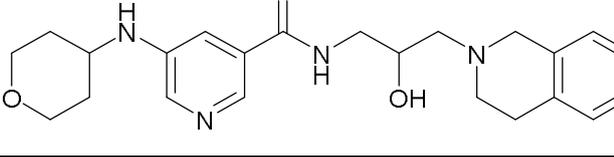
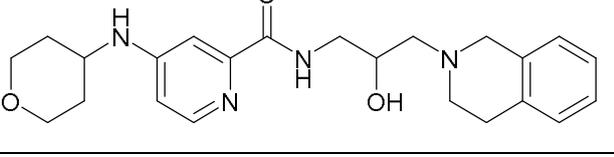
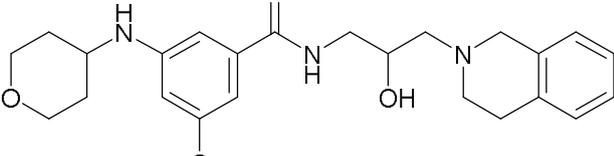
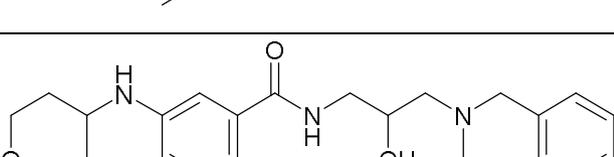
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
50		381.2052	382.2
51		409.2365	410.1
52		437.2678	438.3
53		437.2678	438.3
54		410.2318	411.1
55		410.2318	411.1
56		439.2471	440.1
57		427.2271	428.2

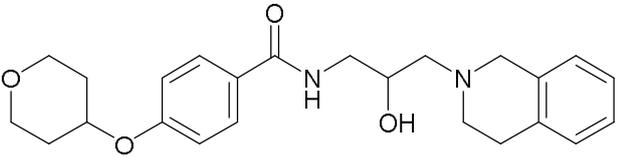
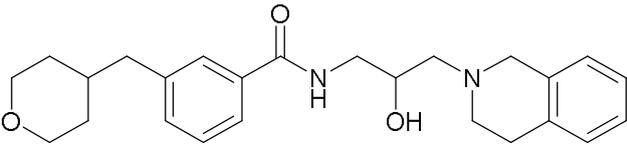
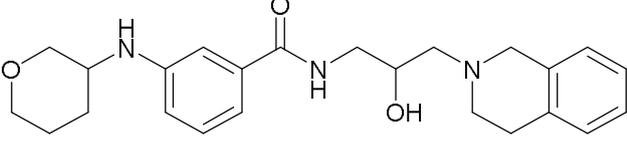
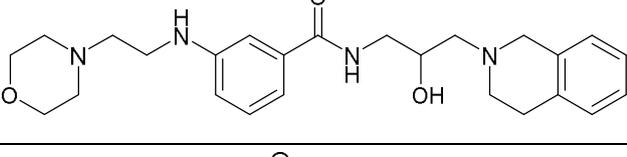
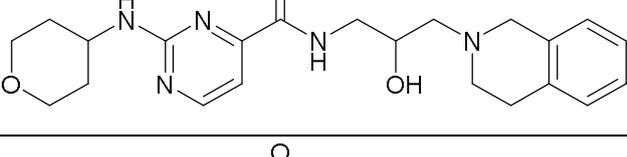
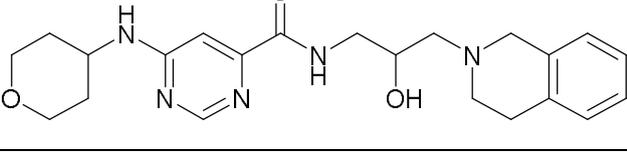
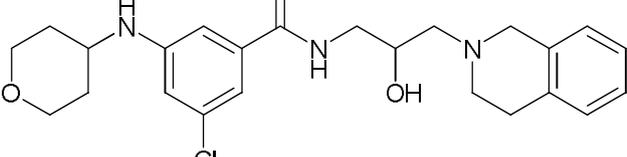
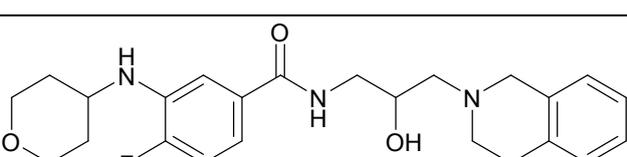
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
58		410.2206	411.2
59		408.2413	409.1
60		409.2365	410.2
61		438.2631	439.2
62		411.227	412.2
63		411.227	412.2
64		443.1976	444.1
65		427.2271	428

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
66		409.2365	410.1
67		439.2471	440.2
68		361.179	362.1
69		397.2365	398.2
71		423.2522	424.2
72		383.2209	384.2
73		410.2318	411.1
74		410.2318	411.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
75		411.227	412.1
76		411.227	412.2
77		439.2471	440.2
78		427.2271	428.2
79		427.2271	428.2
80		395.2209	396.2
81		395.2209	396.2
82		410.2206	411.1
83		410.2206	411.1

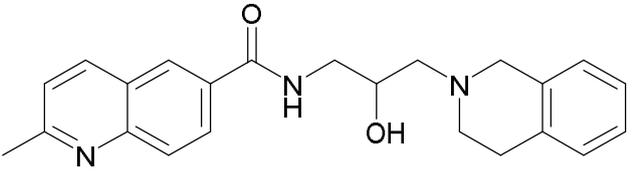
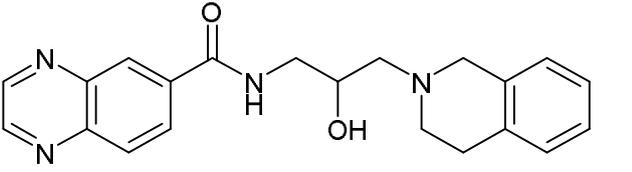
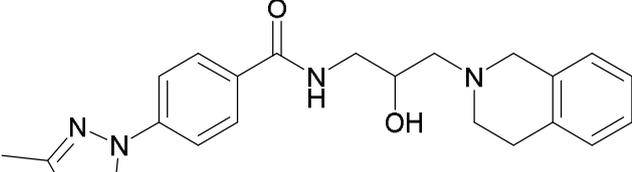
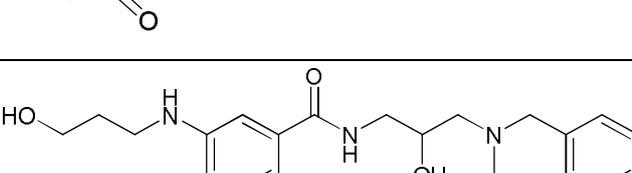
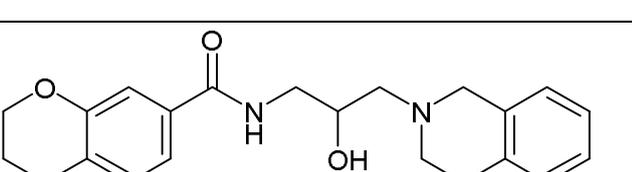
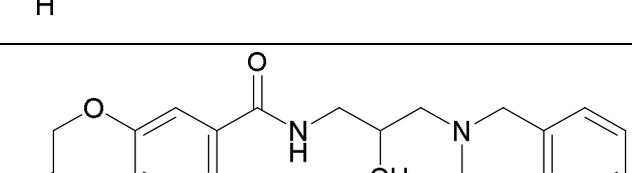
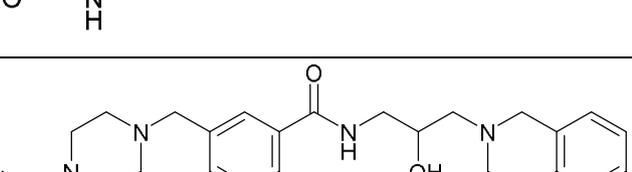
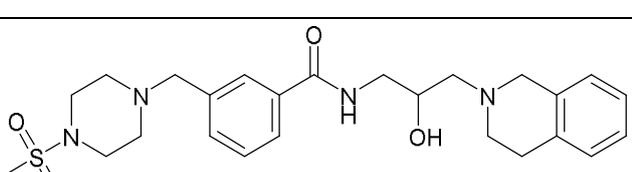
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
84		375.1947	376
85		362.1743	363.1
86		406.2005	407.2
87		383.2209	384.2
88		367.1896	368.1
89		381.1689	382.1
90		436.2838	437.2
91		486.2301	487.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
92		490.2556	491.3
93		394.2369	395.2
94		408.2525	409.3
95		423.2522	424.3
96		409.2365	410.3
97		395.2209	396.2
98		425.2315	426.2
99		394.2256	395.2
100		450.2631	451.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
101		436.2838	437.2
102		476.2399	477.2
103		450.2995	451.3
104		409.2365	410.2
105		423.2522	424.2
106		451.2835	452.2
107		451.2471	452.2
108		487.2141	488.2
109		491.2396	492.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
110		377.1852	378.2
111		423.2522	424.2
112		376.1899	377.1
113		452.2787	453.2
114		466.2944	467.2
115		452.2787	453.2
116		396.2161	397.1
117		410.2318	411.1

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
118		424.2474	425.1
119		395.2209	396.2
120		408.2525	409.2
121		436.2474	437.2
122		472.2144	473
123		422.2682	423.2
124		450.2631	451.3
125		486.2301	487.2
126		490.2556	491.2

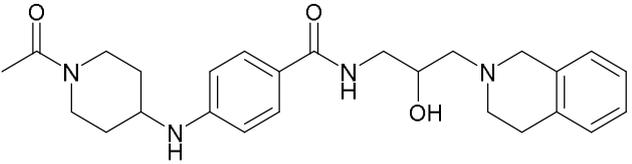
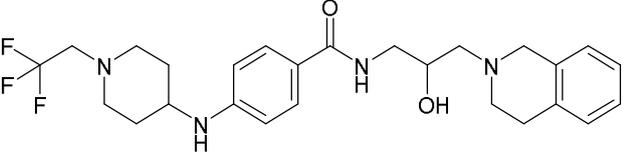
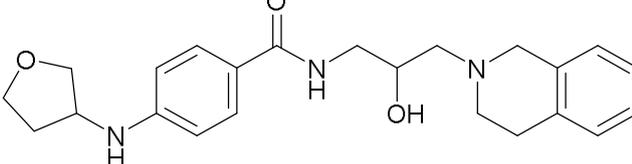
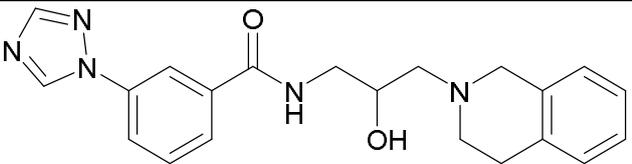
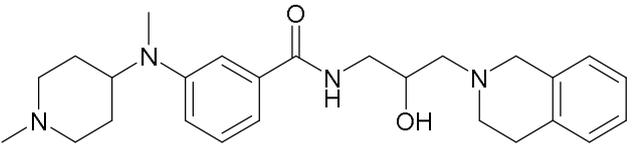
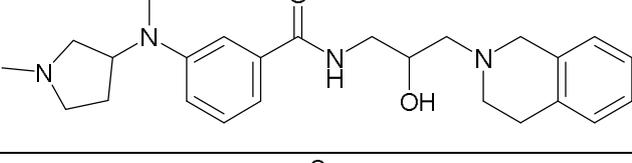
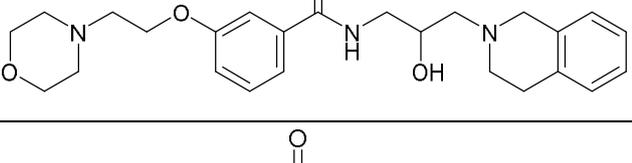
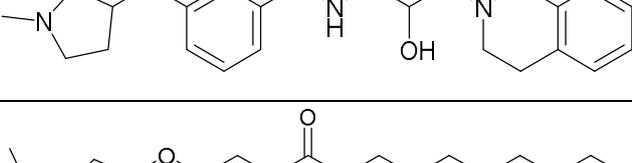
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
127		450.2631	451.3
128		490.2556	491.2
129		395.2209	396.2
130		377.1852	378.2
131		436.2838	437.2
132		422.2682	423.2
133		439.2471	440.2
134		409.2365	410.3
135		437.2678	438.3

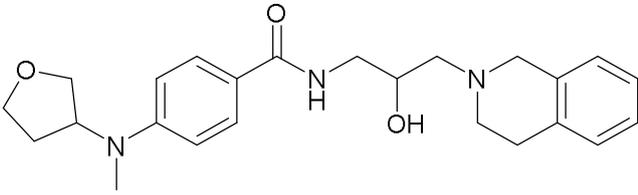
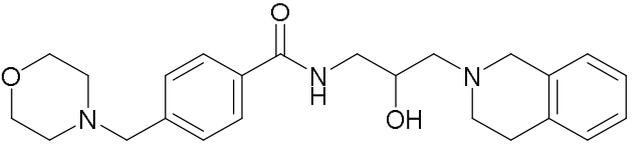
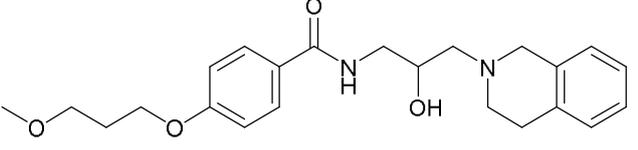
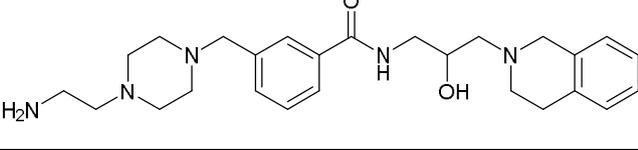
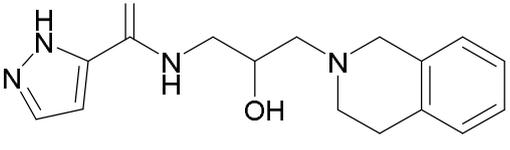
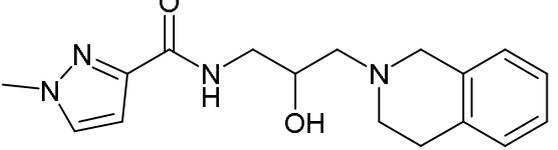
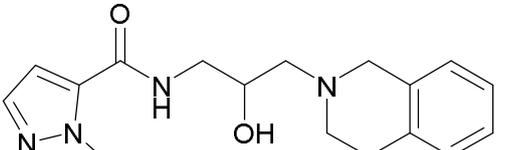
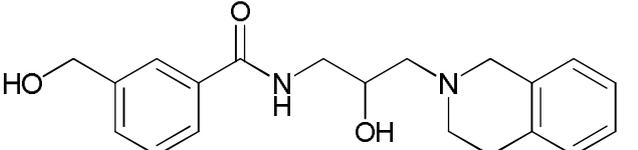
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
144		409.2365	410.2
145		409.2365	410.2
146		398.2206	399.2
147		451.2947	452.2
148		300.1586	315.2
149		314.1743	315.1
150		314.1743	315.1
151		340.1787	341.1

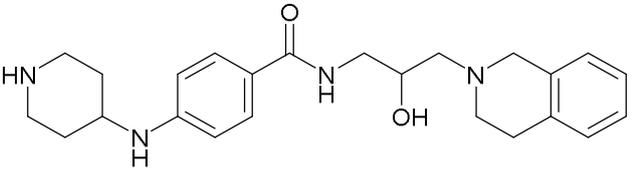
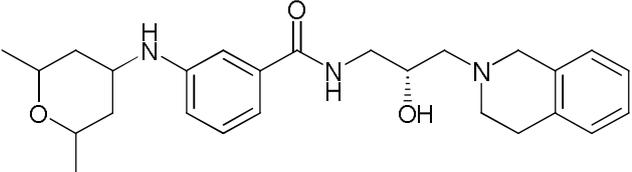
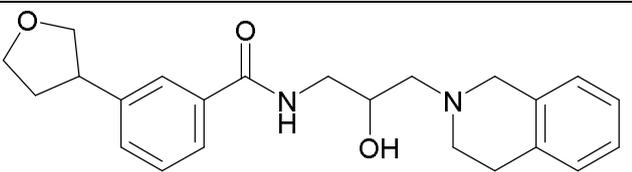
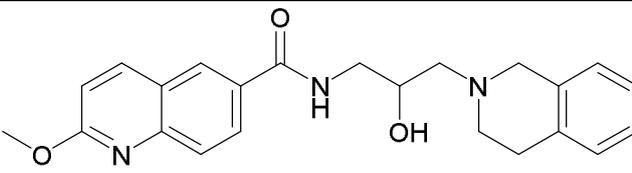
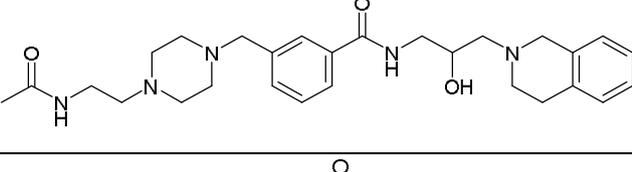
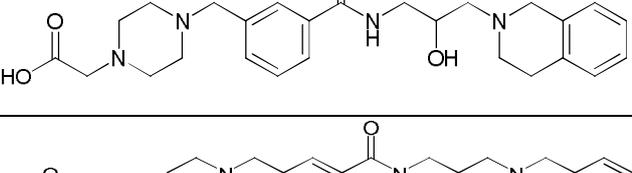
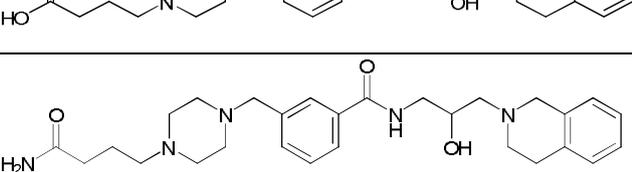
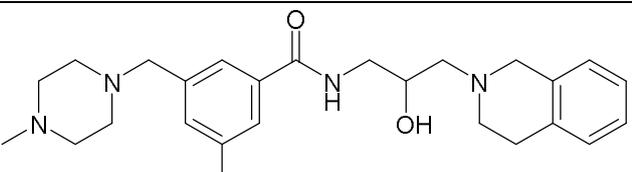
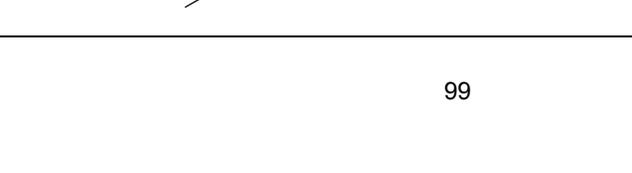
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
152		437.2678	438.3
153		437.2678	438.3
154		380.21	381.2
155		391.1896	392.2
156		493.3053	494.2
157		466.258	467.2
158		494.2893	495.3
159		493.3053	494.2
160		452.2787	453.3

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
161		436.2838	437.2
162		473.1984	474.2
163		422.2682	423.3
164		443.1879	444.2
165		494.2893	495.2
166		383.1957	384.1
167		423.2522	424.2
168		423.2522	424.2
169		399.227	400.2

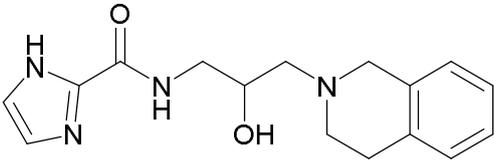
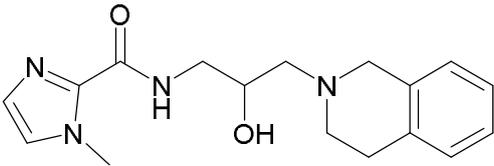
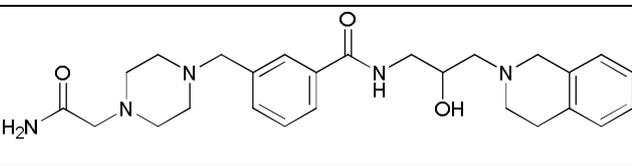
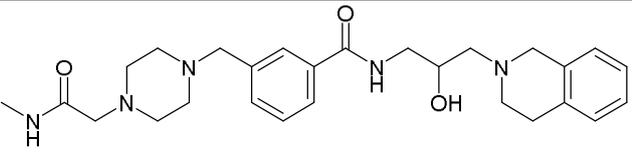
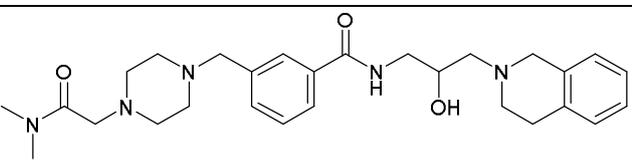
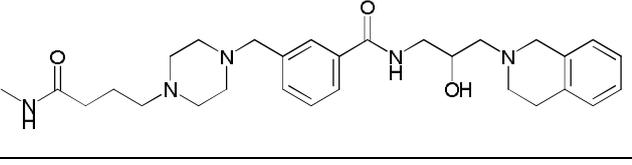
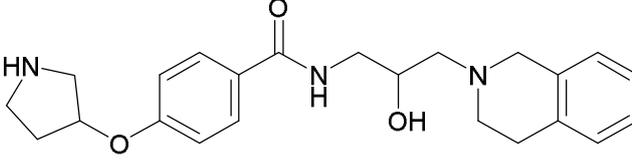
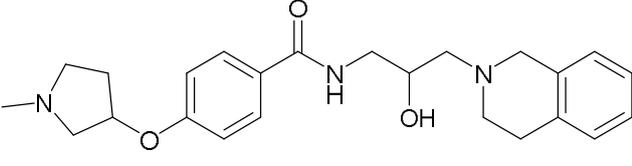
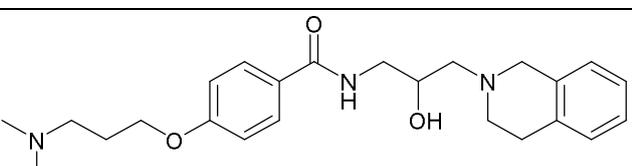
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
170		300.1586	301.1
171		314.1743	315.1
172		465.274	466.2
173		479.2896	480.3
174		493.3053	494.4
175		507.3209	508.3
176		395.2209	396.2
177		409.2365	410.2
178		411.2522	412.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
179		443.1879	444.2
180		410.243	411.2
181		410.243	411.3
182		478.2304	479.3
183		411.2158	412.3
184		410.2318	411.3
185		411.227	412.1
186		411.2634	412.3

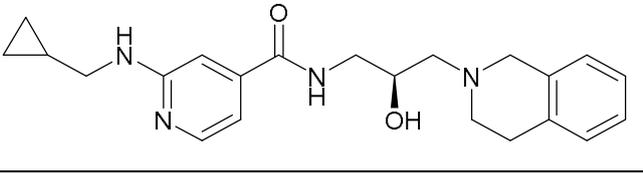
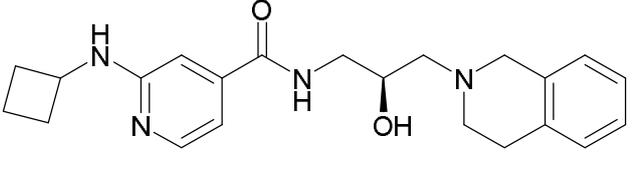
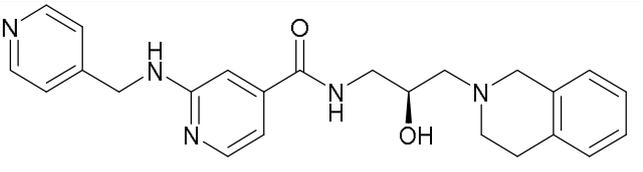
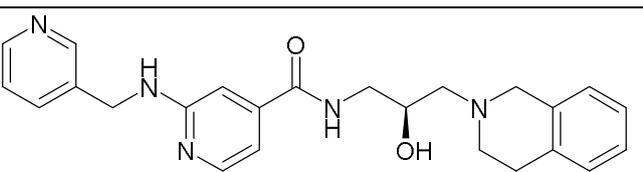
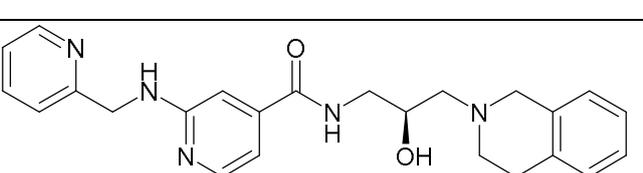
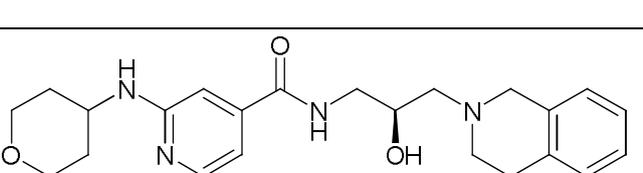
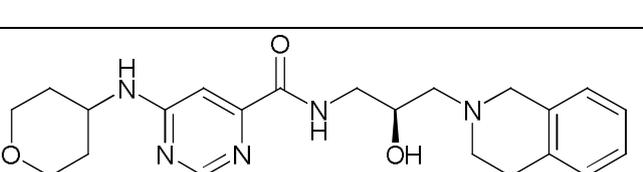
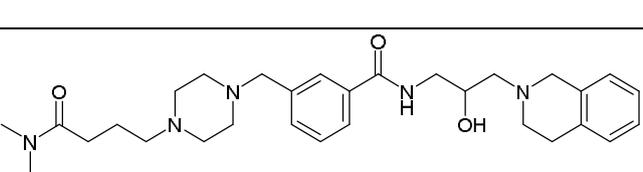
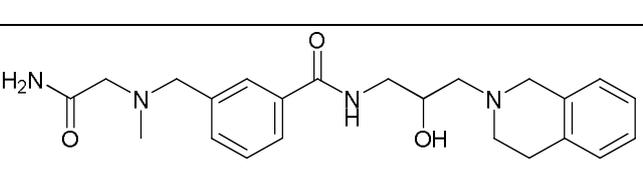
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
187		380.2212	381.3
188		380.2212	381.2
189		417.2165	418.2
190		417.2165	418.3
191		417.2165	418.2
192		410.2318	411.3
193		411.227	412.2
194		521.3366	522.3
195		410.2318	411.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
196		437.2678	438.3
197		437.2315	438.2
198		473.1984	474.2
199		477.2239	478.3
200		409.2478	410.3
201		395.2321	396.2
202		424.2474	425.3
203		492.2348	493.3
204		488.2093	489.3

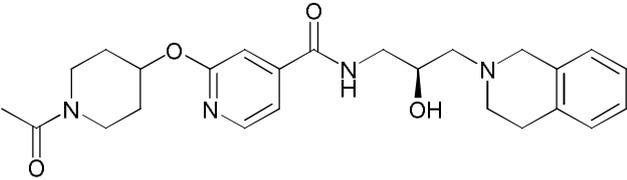
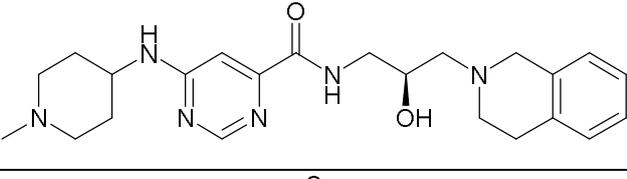
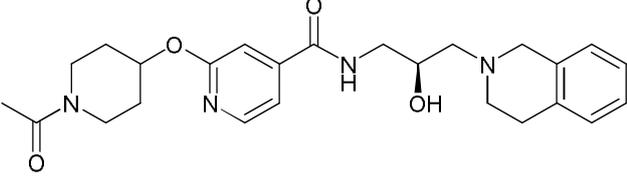
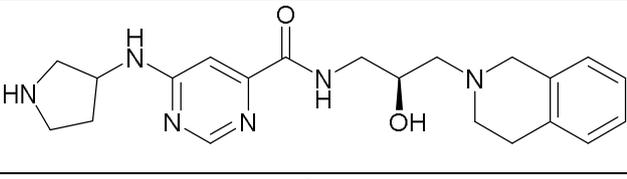
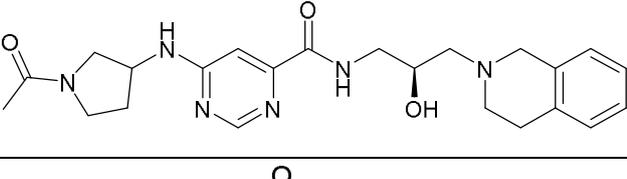
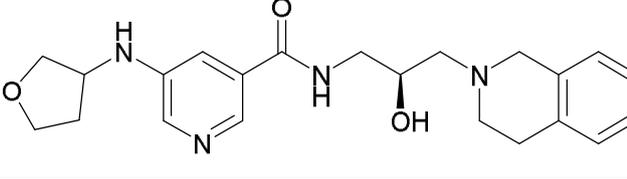
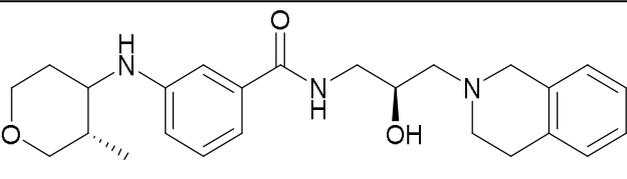
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
205		452.2424	453.3
206		424.2587	425.2
207		492.2461	493.3
208		452.2536	453.3
209		396.2274	397.3
210		438.2379	439.3
211		396.2161	397.1
212		423.2522	424.3

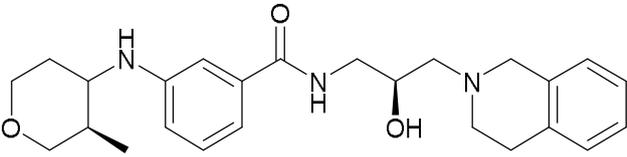
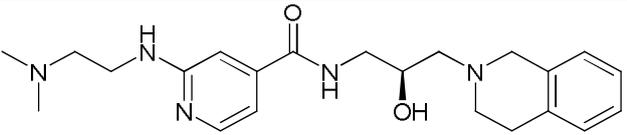
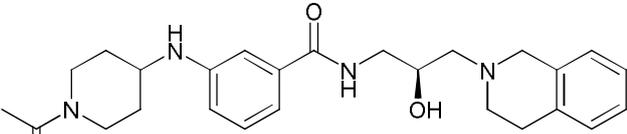
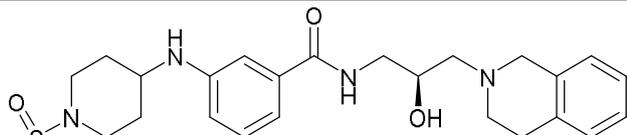
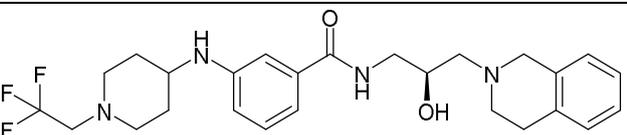
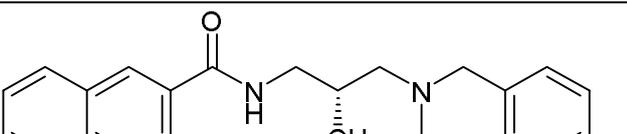
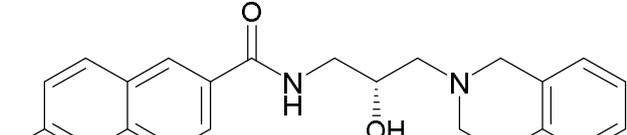
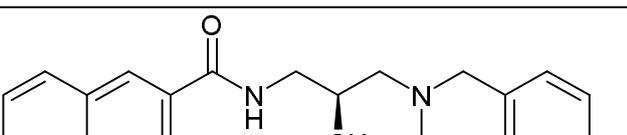
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
213		423.2522	424.3
214		397.2478	398.2
215		450.2631	451.3
216		486.2301	487.3
217		490.2556	491.3
218		361.179	362.1
219		375.1947	376.1
220		361.179	362.1

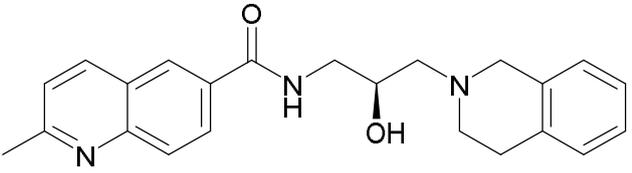
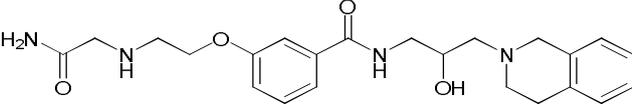
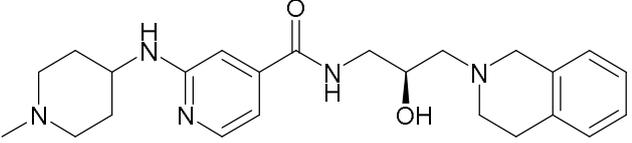
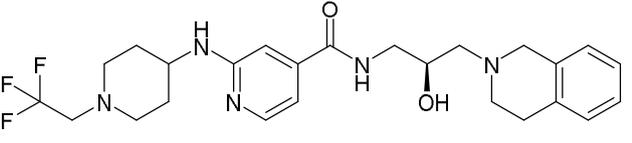
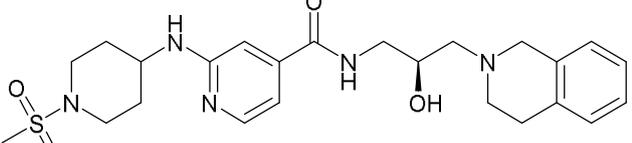
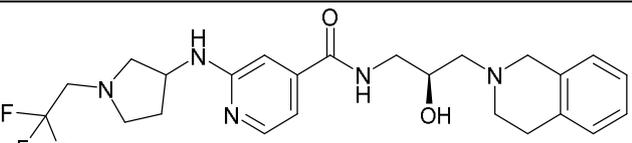
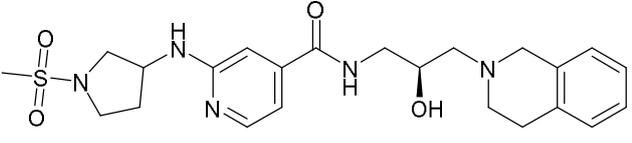
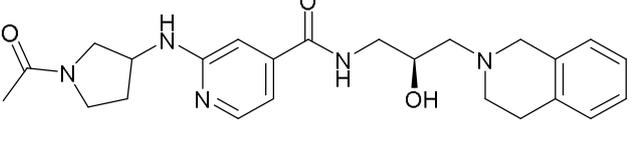
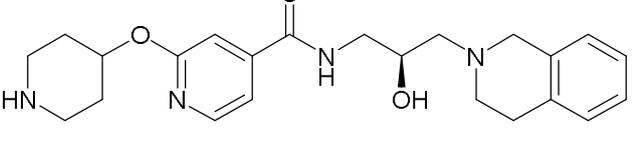
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
221		375.1947	376.1
222		426.2267	427.1
223		423.2634	424.1
224		491.2508	492.2
225		487.2253	488.3
226		477.2352	478.3
227		473.2097	474.2
228		437.2427	438.3
229		410.2318	411.3

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
230		397.2114	398.1
231		425.2427	426.1
232		425.2427	426.3
233		397.2478	398.3
234		398.2318	399.3
235		423.2634	424.3
236		423.2634	424.3
237		423.2634	424.3
238		425.2427	426.3

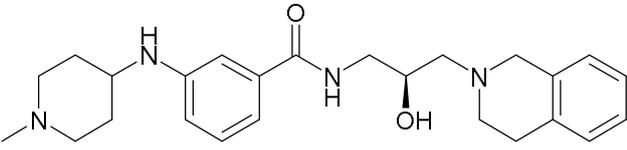
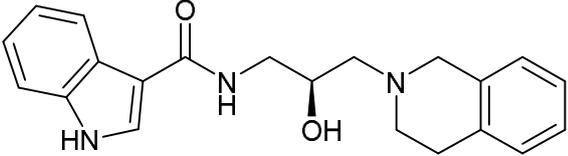
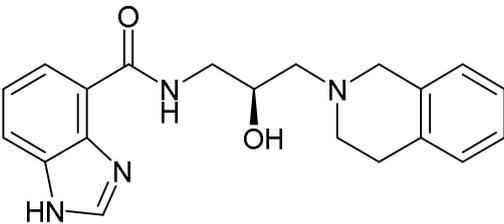
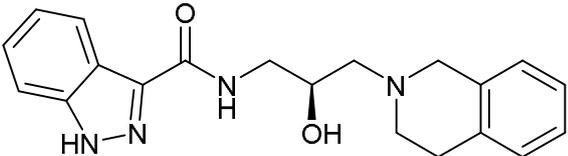
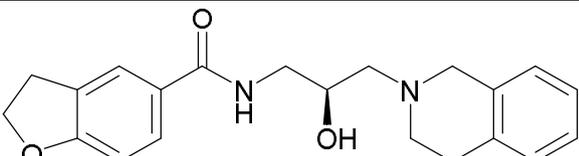
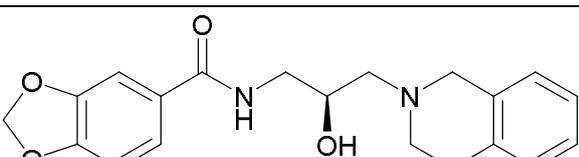
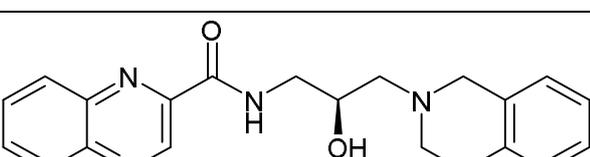
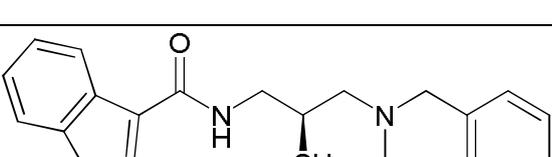
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
239		422.2682	423.1
240		349.179	350.1
241		350.1743	351.1
242		350.1743	351.1
243		352.1787	353.2
244		354.158	355
245		362.1743	363.1
246		363.1947	364.1

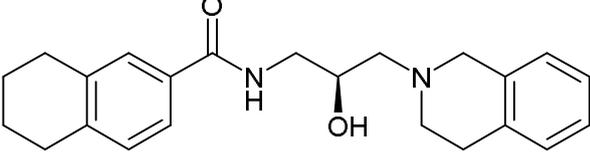
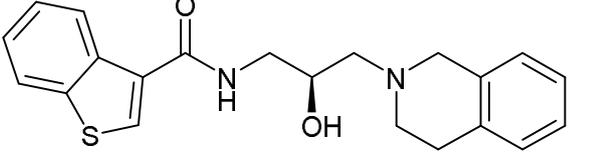
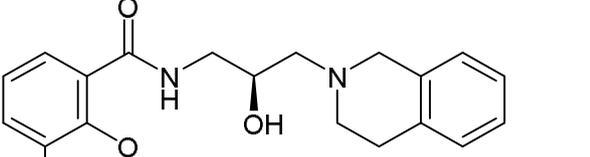
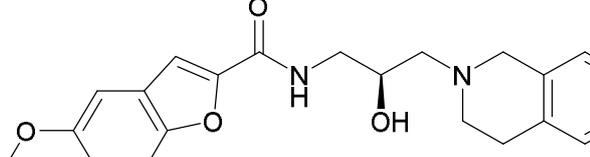
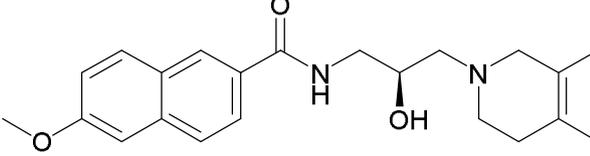
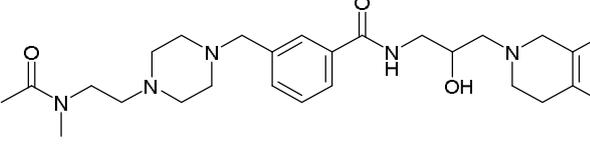
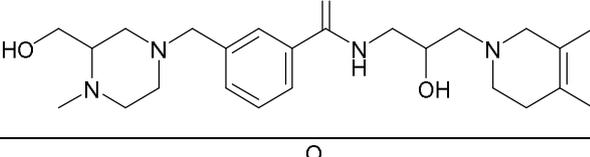
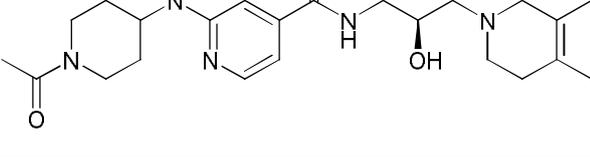
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
247		364.2151	365.1
248		366.1402	367
249		368.1736	369.1
250		380.1736	381.1
251		390.1943	391.1
252		507.3209	508.2
253		452.2787	453.2
254		451.2583	452.3

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
255		409.2478	410.3
256		412.2111	413.1
257		474.2049	475.3
258		411.227	412.2
259		395.2321	396.1
260		410.2318	411.1
261		425.2427	426.3
262		461.2097	462.3
263		475.2253	476.3

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
264		437.2791	438.3
265		439.2583	440.3
266		436.2474	437.3
267		472.2144	473.3
268		472.2144	473.3
269		349.179	350.2
270		349.179	350
271		350.163	351

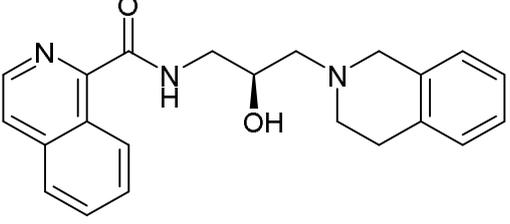
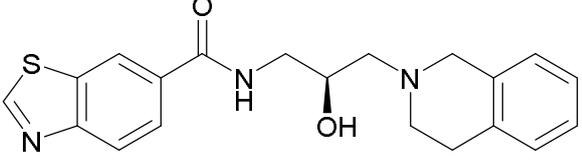
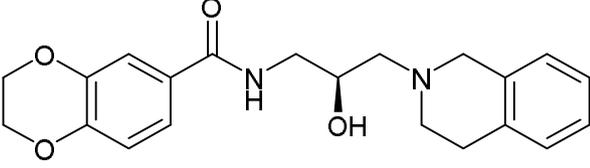
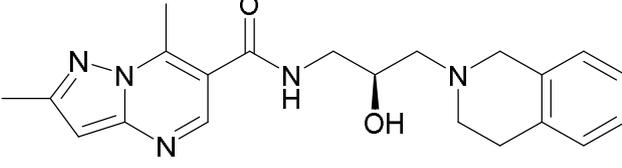
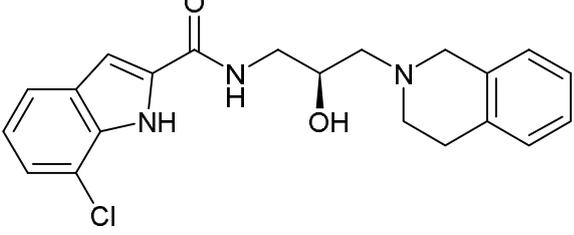
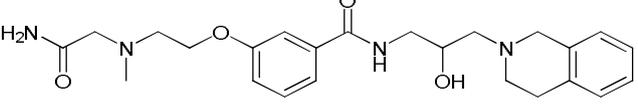
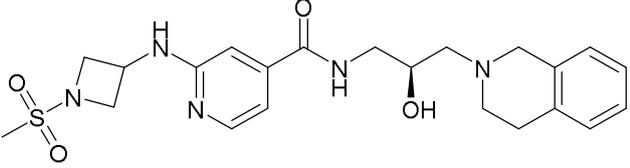
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
272		361.179	362.1
273		367.1354	368
274		368.1736	369.1
275		379.2008	380.1
276		383.1401	384.2
277		440.2424	441.1
278		459.194	460.2

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
287		453.2376	454.3
288		424.2474	425.3
289		492.2348	493.3
290		488.2093	489.2
291		439.2583	440.3
292		437.2791	438.3
293		436.2474	437.3
294		350.1743	351.1

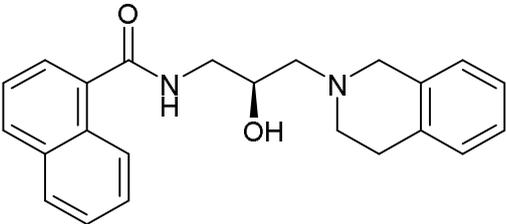
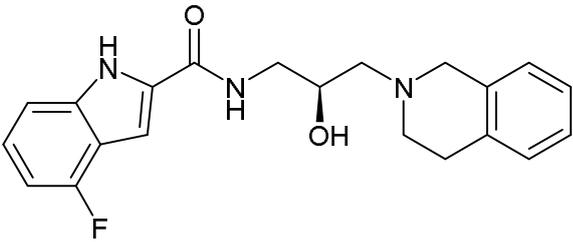
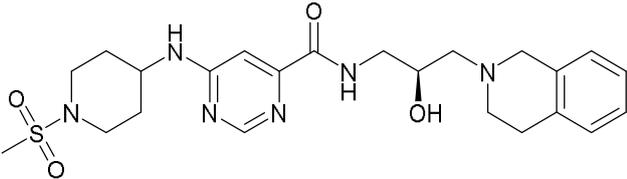
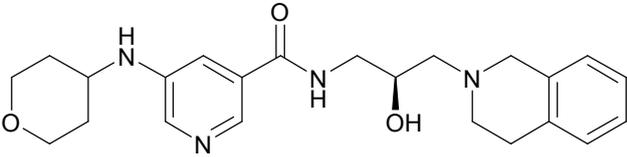
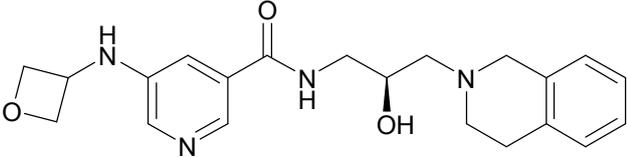
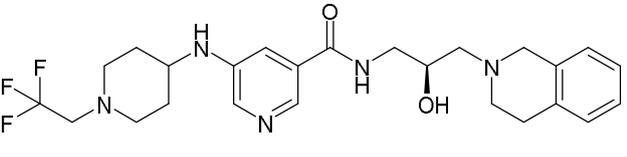
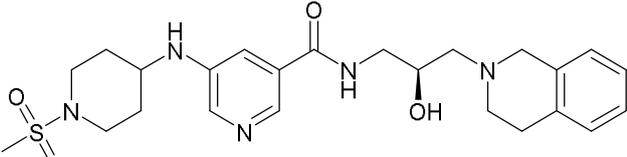
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
295		360.1838	361.1
296		367.1696	368.2
297		488.2206	489.3
298		410.2318	411.1
299		382.2005	383.1
300		491.2508	492.1
301		487.2253	488.1

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
302		451.2583	452.3
303		477.2352	478.1
304		452.2424	453.3
305		351.1695	352.1
306		396.2161	397.2
307		424.2474	425.1
308		410.2318	411.1
309		425.2315	426.1

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
310		409.2478	410.3
311		413.2427	414.3
312		413.2427	301.1
313		439.2583	440.1
314		383.2321	384.1
315		425.2427	426.1
316		451.2195	452.3
317		361.179	362.1

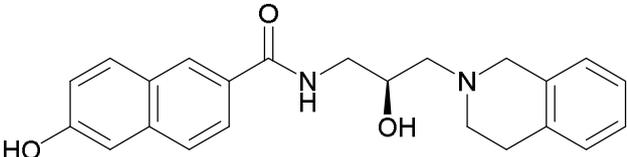
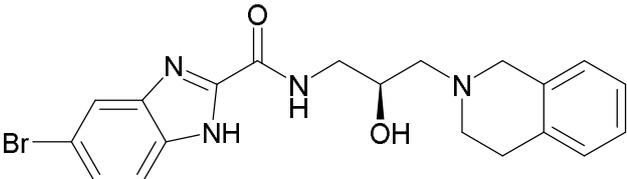
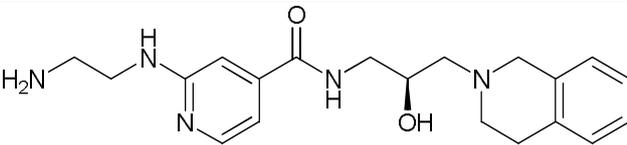
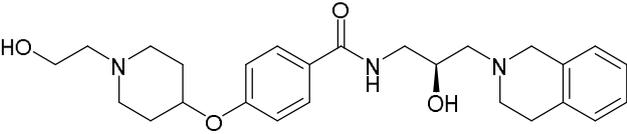
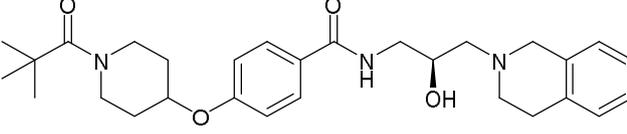
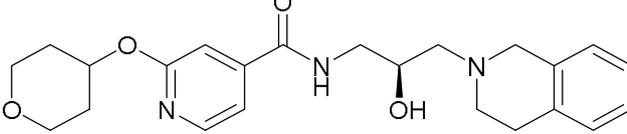
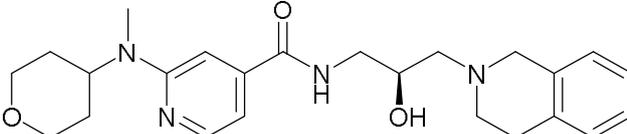
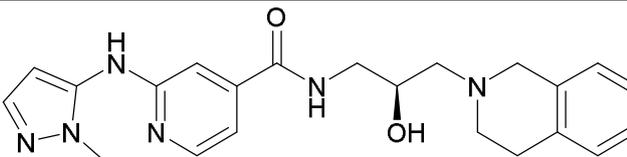
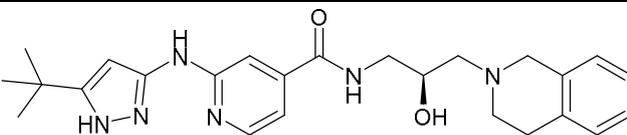
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
318		376.1787	377.1
319		428.0848	429
320		369.2165	370.1
321		453.2628	454.2
322		493.2941	494.2
323		411.2158	412.3
324		424.2474	425.1
325		406.2117	407.3
326		448.2587	449.3

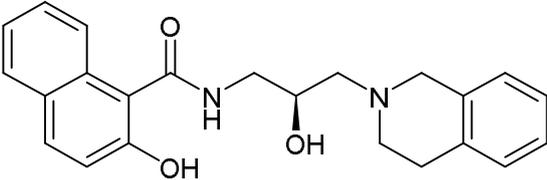
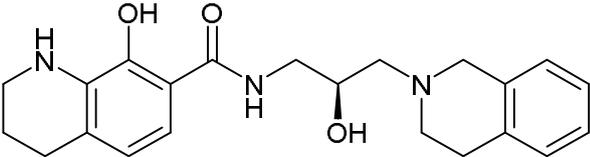
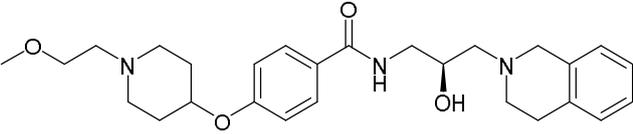
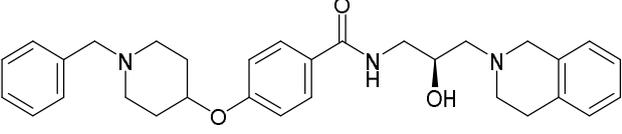
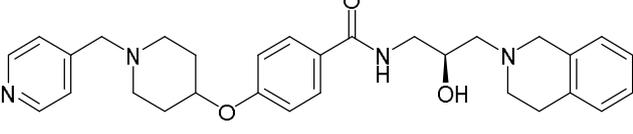
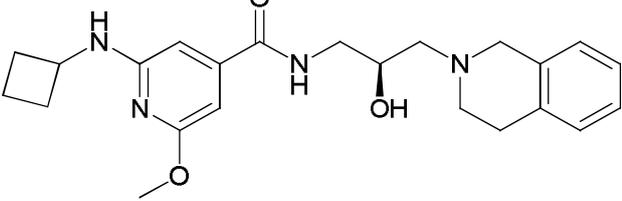
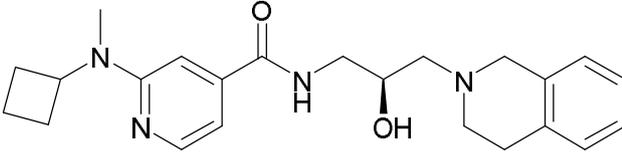
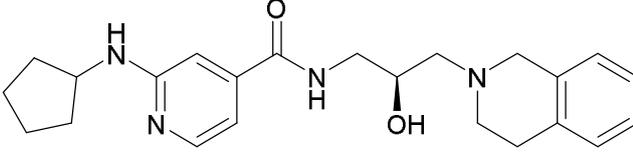
Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
327		376.1787	377.2
328		381.2052	382.2
329		467.2784	468.2
330		499.2835	500.2
331		500.2787	501.2
332		410.2318	411.1
333		394.2369	395.3
334		394.2369	395.3

Tabla 1A. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
335		408.2525	409.1
336		383.1957	384.2

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto que se enumera en la Tabla 1B, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
337		387.2208	388.0
338		413.2063	414.1
340		454.258	455.3
341		395.2321	396.3
342		406.2117	407.3
343		403.2008	404.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
344		377.1739	378.2
345		411.2522	412.2
346		437.2678	438.3
347		409.2365	410.1
348		394.2369	395.1
349		465.274	466.3
350		381.2052	382.2
351		397.2114	398.1

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
352		385.2114	386.1
353		398.243	399.1
354		412.2587	413.1
355		381.2165	382.2
356		477.2352	478.2
357		424.2474	425.1
358		438.2631	439.2
359		465.2352	466.3
360		419.2209	420.3
361		433.2365	434.3

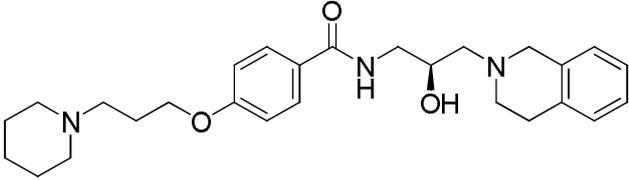
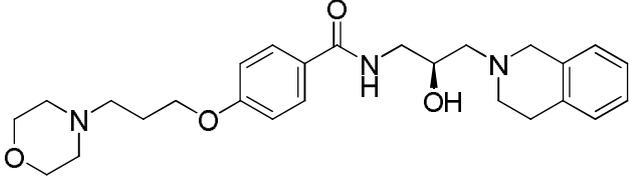
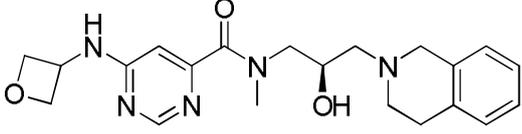
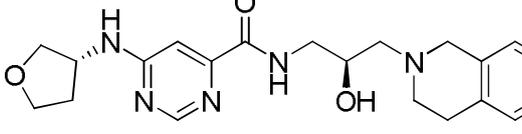
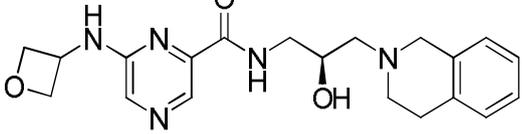
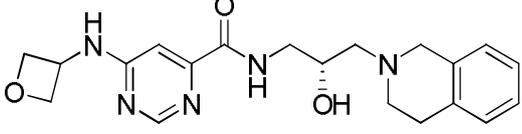
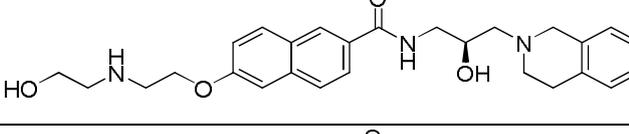
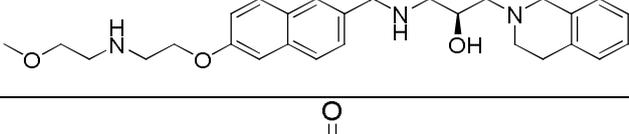
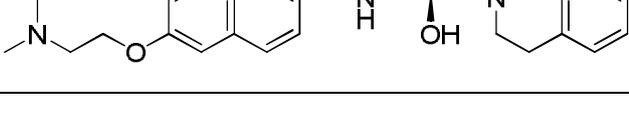
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
362		451.2835	452.1
363		453.2628	454.1
364		397.2114	398.2
365		397.2114	398.1
366		383.1957	384.2
367		383.1957	384.2
368		463.2471	464.3
369		477.2628	478.3
370		447.2522	448.3

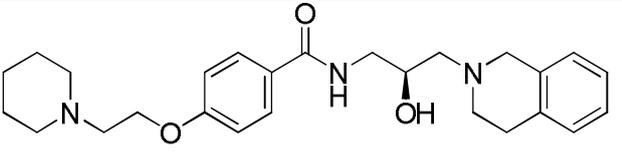
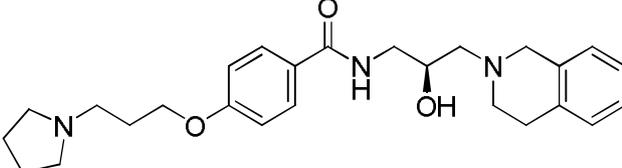
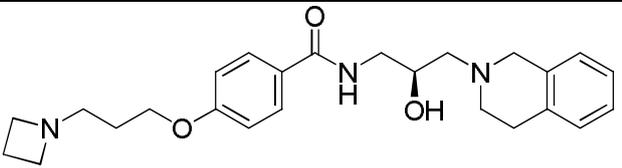
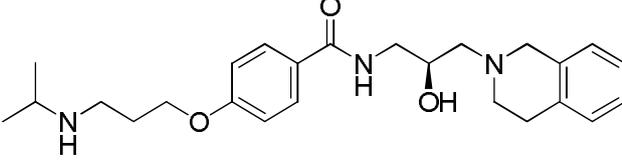
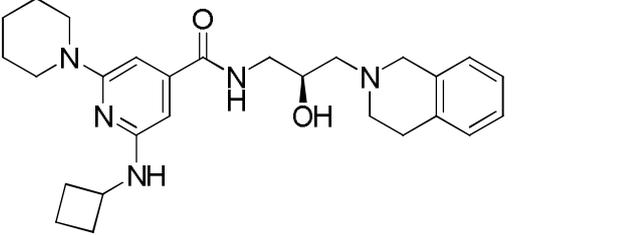
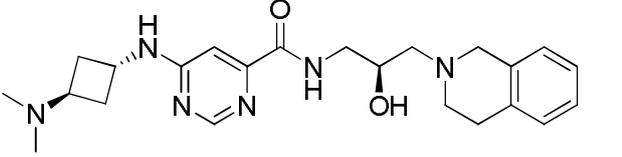
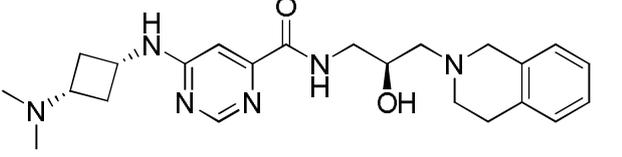
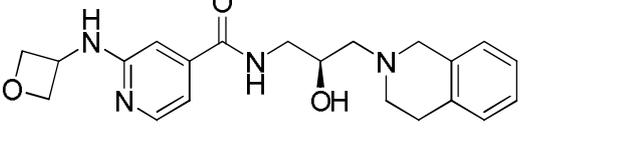
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
371		437.2678	438.3
372		437.2678	438.3
373		423.2522	424.3
374		425.2678	426.3
375		463.2947	464.3
376		424.2587	425.1
377		424.2587	425.1
378		382.2005	383.1

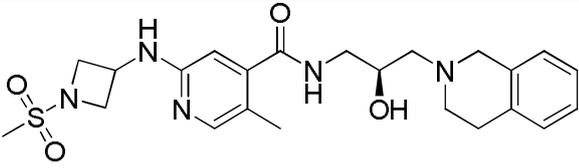
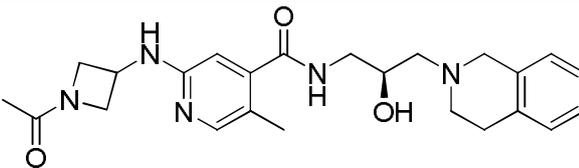
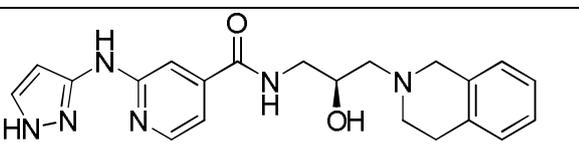
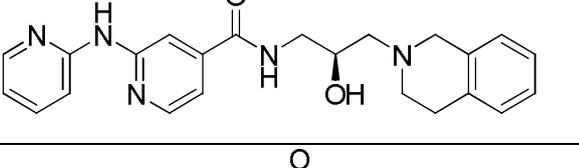
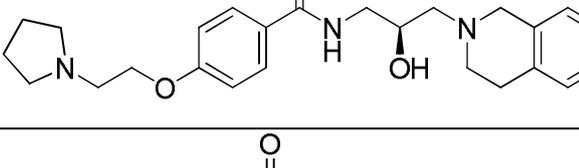
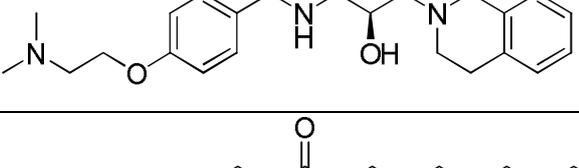
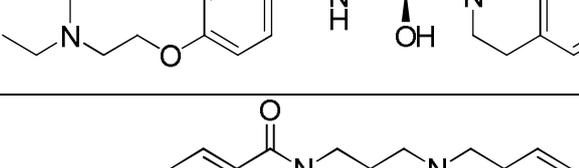
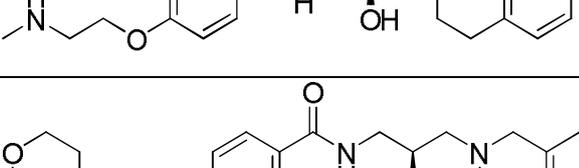
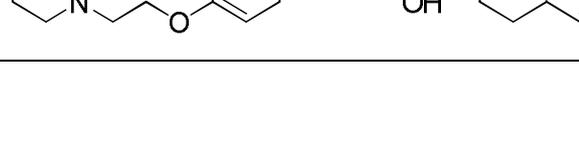
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
379		473.2097	474.1
380		437.2427	438.2
381		392.1961	393.1
382		403.2008	404.2
383		423.2522	424.1
384		397.2365	398.2
385		411.2522	412.3
386		383.2209	384.3
387		439.2471	440.1

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
388		409.2365	410.2
389		425.2678	426.1
390		411.2522	412.2
391		397.2365	398.2
392		397.2365	398.2
393		464.29	465.3
394		481.2801	482.3

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
395		468.2485	469.1
396		411.2522	412.2
397		506.3369	507.2
398		506.3005	507.3
399		397.2114	398.1
400		409.2478	410.2
401		423.2634	424.1

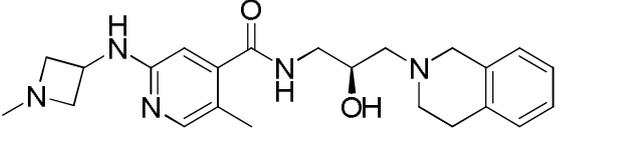
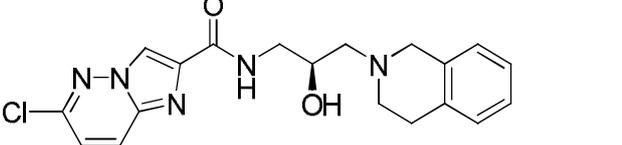
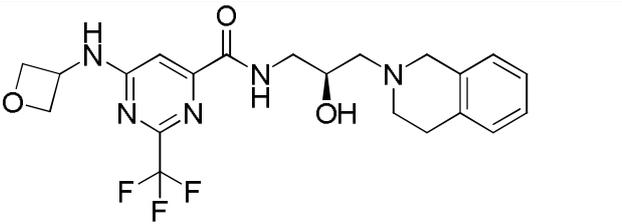
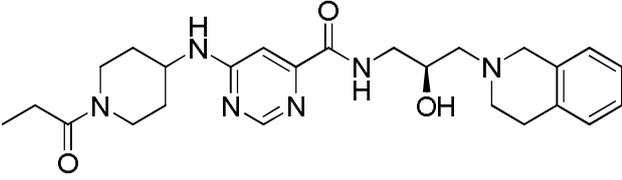
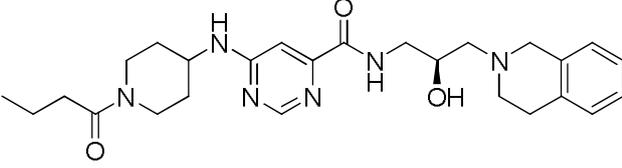
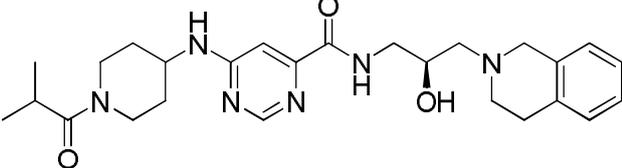
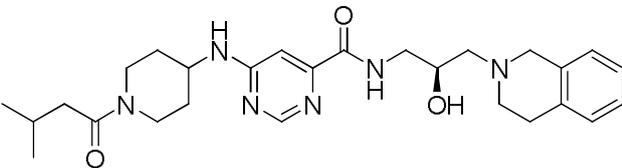
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
402		491.2508	492.2
403		409.2478	410.3
404		385.1306	386.0
405		451.1831	452.1
406		466.2692	467.2
407		480.2849	481.1
408		480.2849	481.2
409		494.3005	495.2

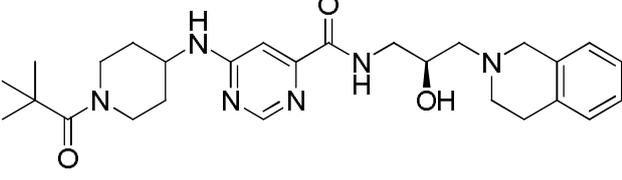
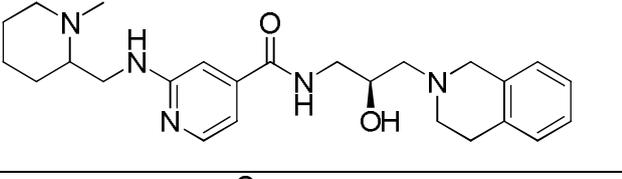
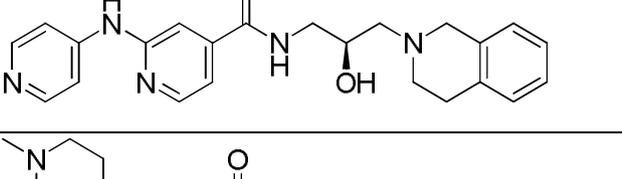
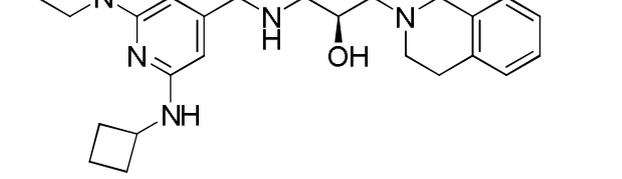
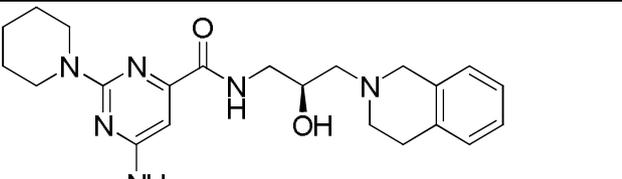
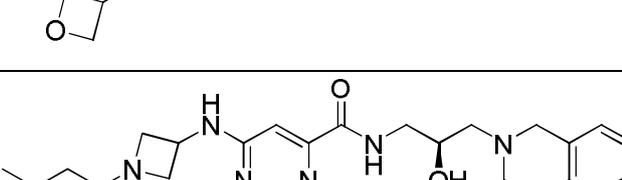
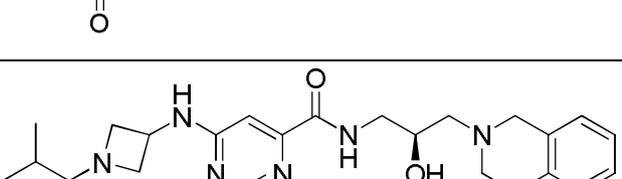
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
410		494.3005	495.2
411		437.2791	438.2
412		403.2008	404.1
413		478.3056	479.3
414		466.2692	467.2
415		452.2536	453.2
416		452.2536	453.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
417		466.2692	467.2
418		478.2692	479.2
419		492.2849	493.2
420		384.2161	385.1
421		452.2035	453.2
422		401.1863	402.1
423		424.2587	425.2
424		466.2692	467.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
425		450.2379	451.2
429		327.1695	328.0
430		466.3056	467.3
431		393.1913	394.1
432		407.207	408.1
433		406.2117	407.2
434		396.2161	397.1
435		382.2005	383.1
436		382.2005	383.1

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
437		417.1568	418.0
438		438.2743	439.2
439		383.1957	384.2
440		438.2379	439.1
441		507.2958	508.3
442		522.3067	523.2
443		509.2751	510.2

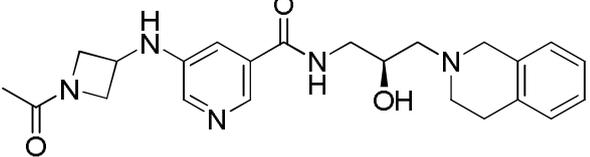
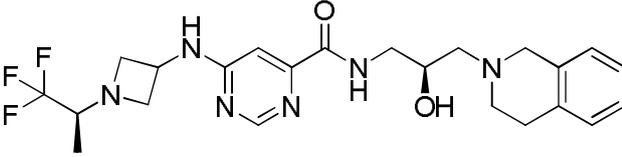
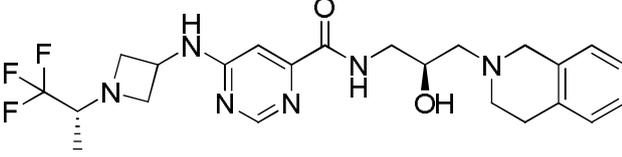
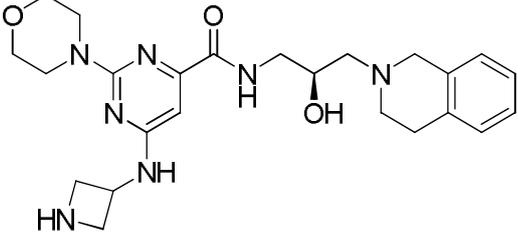
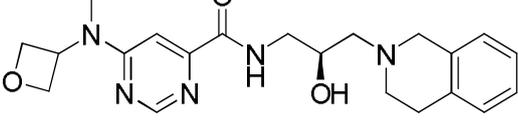
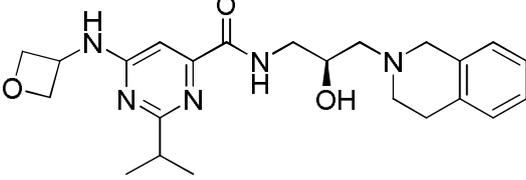
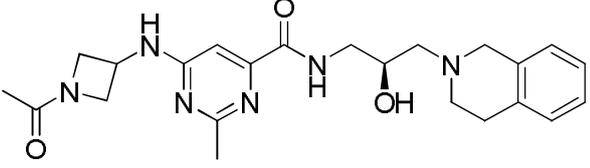
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
444		423.227	424.2
445		478.2304	479.2
446		478.2304	479.2
447		467.2645	468.3
448		397.2114	398.1
449		425.2427	426.2
450		438.2379	439.1

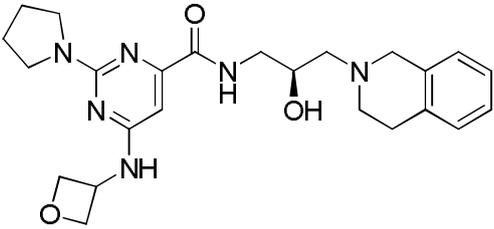
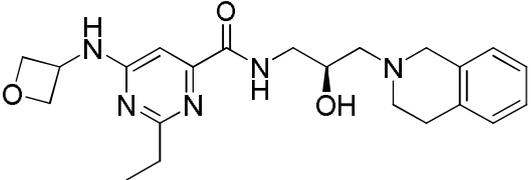
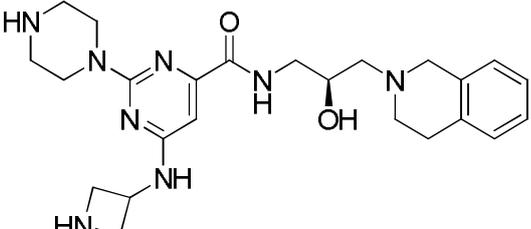
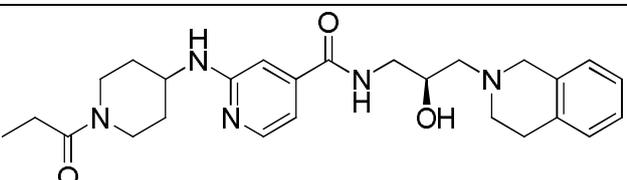
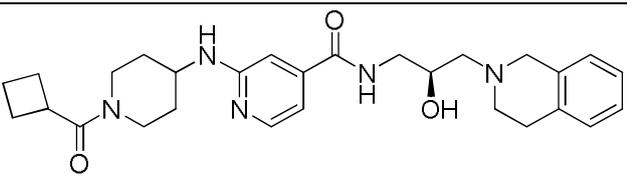
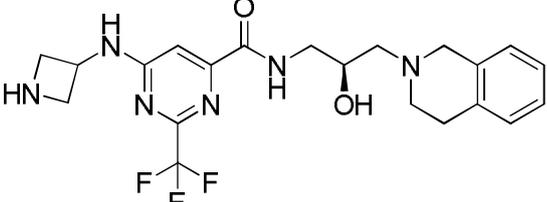
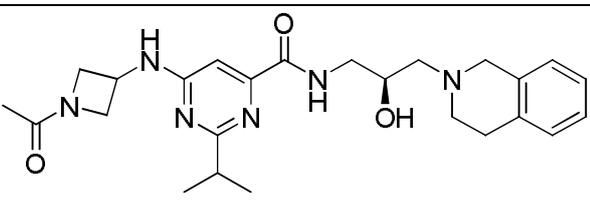
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
451		452.2536	453.2
452		411.227	412.2
453		466.2805	467.2
454		465.274	466.2
455		491.2896	492.3
456		450.1991	451.1
457		466.2692	467.2

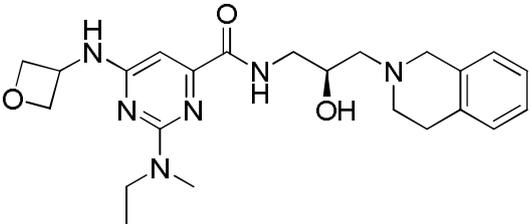
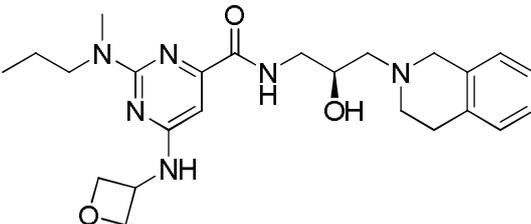
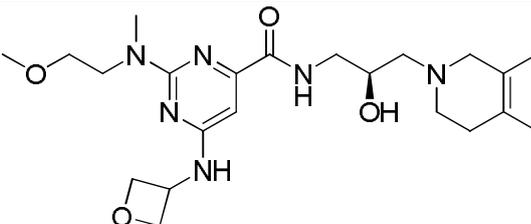
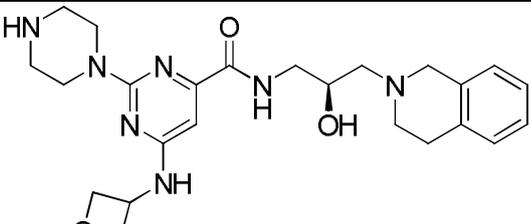
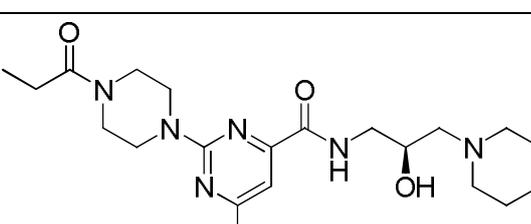
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
458		440.2536	441.2
459		454.2692	455.2
460		470.2642	471.2
461		467.2645	468.2
462		523.2907	524.3

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
463		537.3064	538.3
464		439.2583	440.2
465		413.2063	414.1
466		494.3118	495.2
467		440.2536	441.2
468		479.2896	480.2

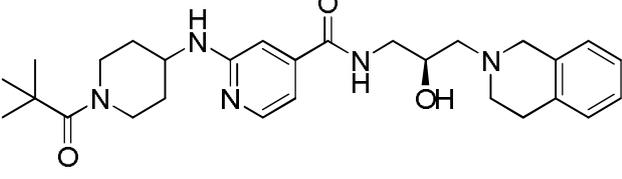
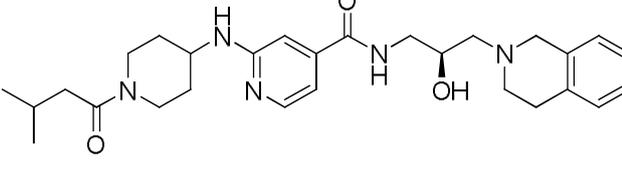
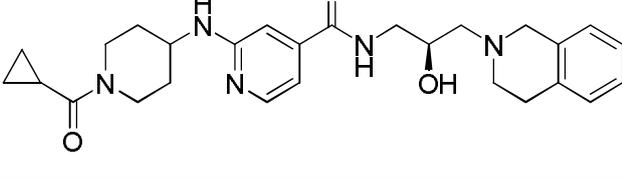
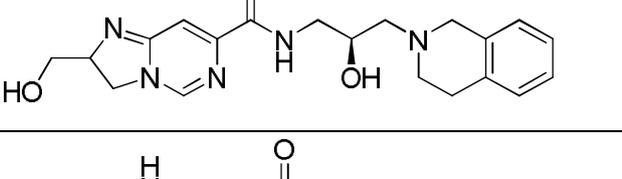
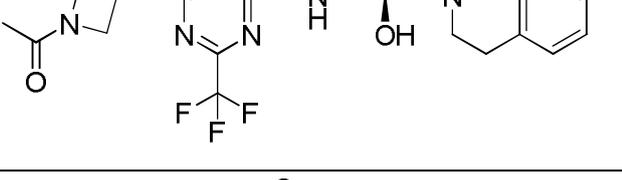
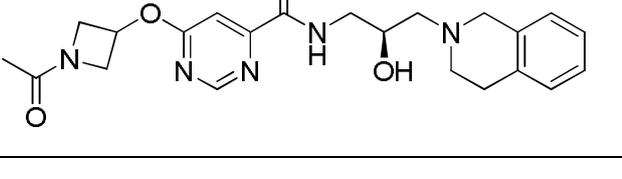
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
469		479.2896	480.2
470		493.3053	494.2
471		493.3053	494.2
472		477.274	478.2
473		383.1957	384.1
474		492.2097	493.2
475		425.2063	426.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
476		469.2801	470.2
477		495.2958	496.3
478		509.3114	510.3
479		551.322	552.3
480		423.227	424.2
481		454.2805	455.2

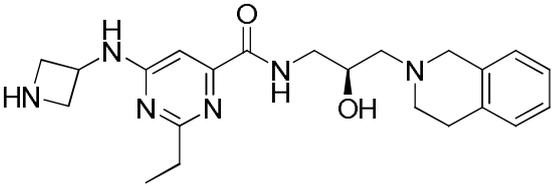
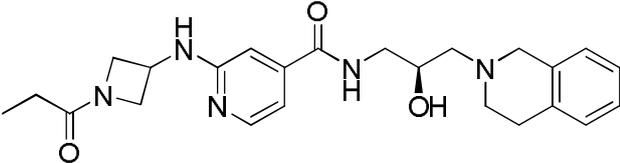
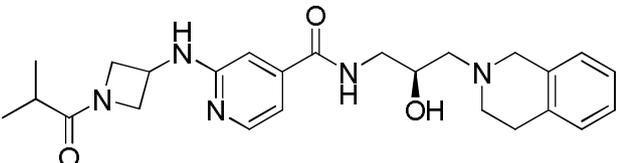
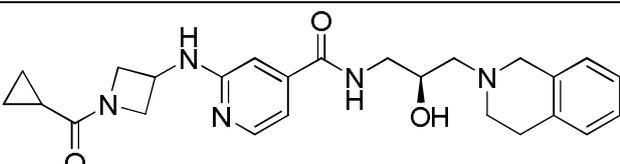
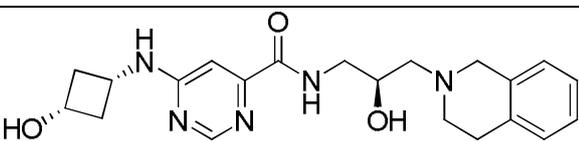
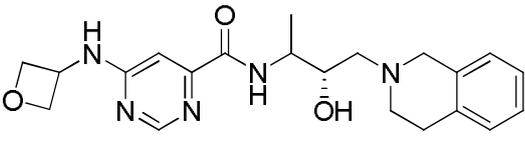
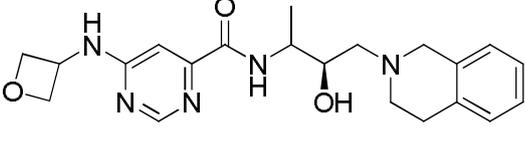
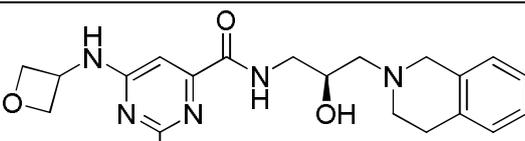
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
487		410.243	411.2
488		437.2427	438.1
489		451.2583	452.1
490		449.2427	450.1
491		397.2114	398.2
492		397.2114	398.2
493		397.2114	398.2
494		426.2379	427.3

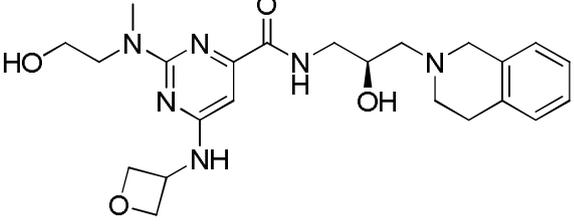
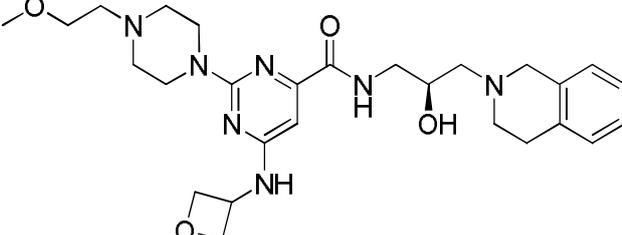
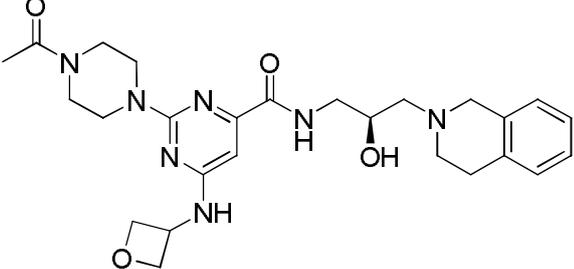
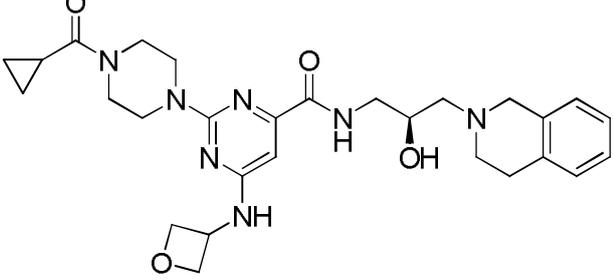
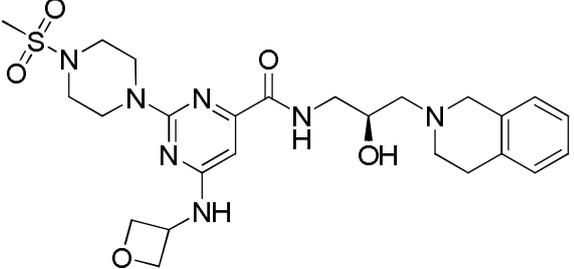
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
495		456.2485	457.1
496		525.3064	526.3
497		509.2751	510.2
498		535.2907	536.3
499		545.242	546.3

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
500		508.3274	509.3
501		412.2223	413.1
502		437.2539	438.1
503		451.2583	452.3
504		465.274	466.3
505		465.274	466.3
506		438.2379	439.2

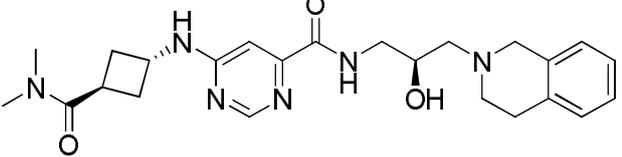
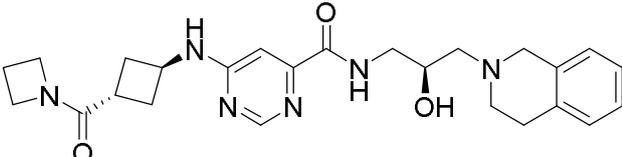
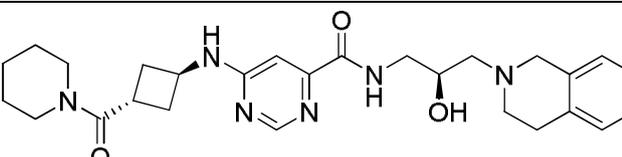
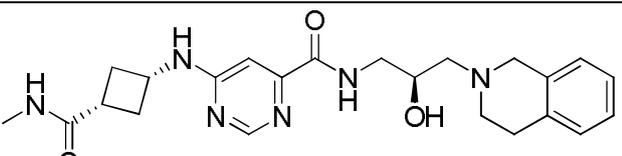
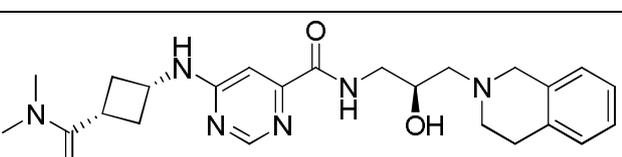
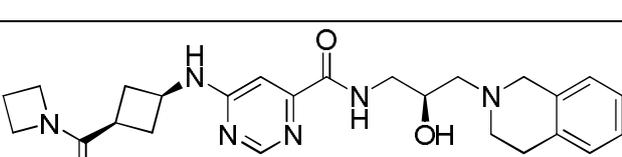
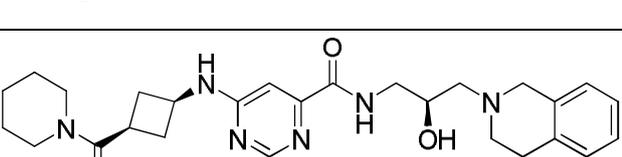
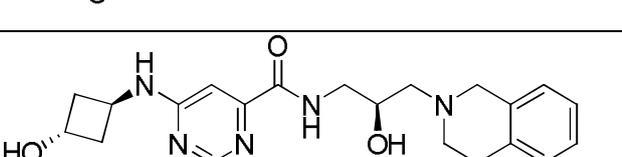
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
507		452.2536	453.2
509		464.2536	465.2
511		492.2849	493.2
513		438.2379	439.2
515		452.2536	453.2
517		464.2536	465.2
519		492.2849	493.3
521		397.2114	398.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
522		438.2743	439.2
523		397.2114	398.2
524		438.2379	439.1
525		483.2958	484.3
526		438.2379	439.2
527		439.2583	440.3
528		482.3118	483.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
540		438.2743	439.3
542		466.2692	467.3
544		397.2114	398.2
545		383.1957	384.1
546		480.2849	481.3
547		454.2329	455.3
548		383.1957	384.2
549		409.2478	410.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
550		467.2896	468.2
551		451.2583	452.2
552		492.2849	493.2
553		492.2849	493.3
554		401.1885	402.2
555		433.1784	434.1
556		415.2042	416.2
557		423.227	424.0
558		466.2692	467.3

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
559		411.227	412.3
560		455.2533	456.0
561		512.3111	512.2
562		512.3111	513.2
563		411.227	412.2
564		452.2536	453.2
565		381.2165	382.2
566		491.2896	492.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
567		495.2958	496.3
568		456.2307	457.3
569		516.2519	517.3
570		498.2777	499.3
571		452.2536	453.2
572		452.2536	453.2
573		397.2114	398.2
574		438.2379	439.2
575		395.2321	396.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
576		439.2583	440.3
577		463.2583	464.3
578		463.2583	464.3
579		482.3005	483.3
580		488.2206	489.2
581		470.2464	471.3
582		438.2379	439.1
583		438.2379	439.2
584		466.2692	467.3

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
585		425.2427	426.2
586		439.2583	440.3
587		480.2849	481.3
588		411.227	412.2
589		452.29	453.3
590		466.2692	467.3
591		424.2587	425.2
592		425.2427	426.2
593		452.29	453.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
594		466.2692	467.2
595		424.2587	425.2
596		452.2536	453.2
597		466.2692	467.2
598		480.2849	481.2
599		522.2955	523.2
600		451.2583	452.2
601		452.2536	453.3

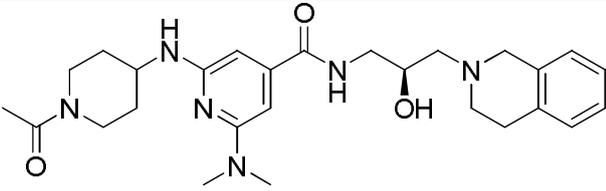
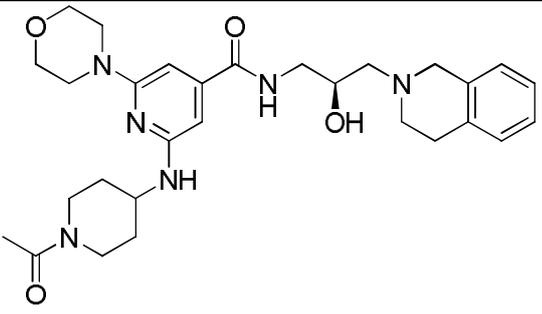
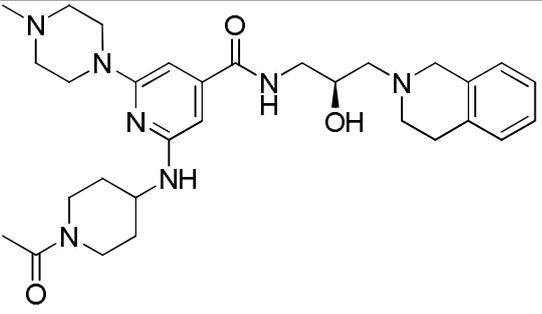
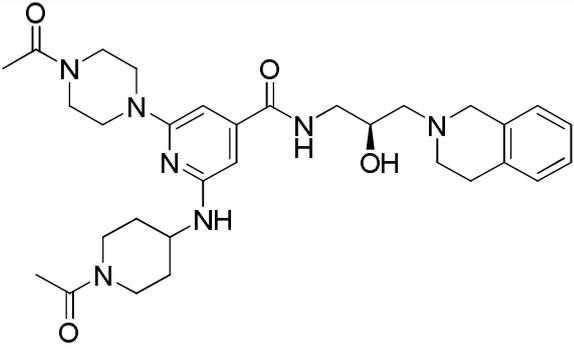
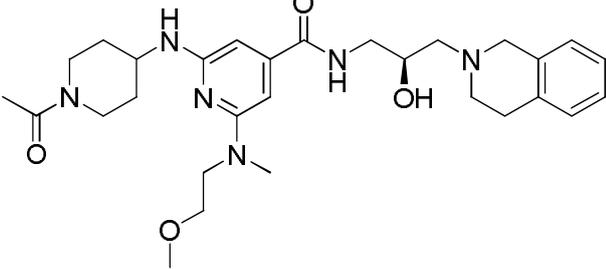
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
610		494.3005	495.3
611		536.3111	537.3
612		549.3427	550.3
613		577.3377	578.4
614		538.3268	539.3

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
615		451.2583	452.2
616		522.2955	523.3
617		502.2362	503.2
618		453.274	454.2
619		411.227	412.2
620		425.2427	426.3
621		439.2332	440.3
622		453.2488	454.2
623		467.2645	468.2

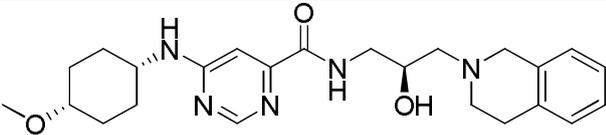
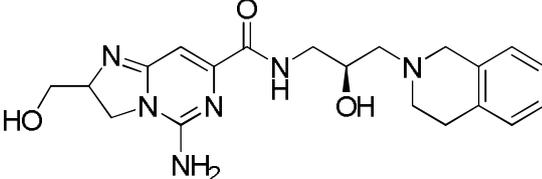
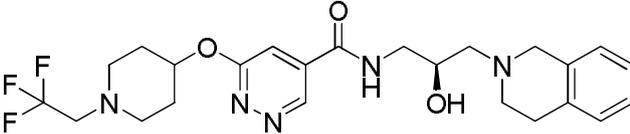
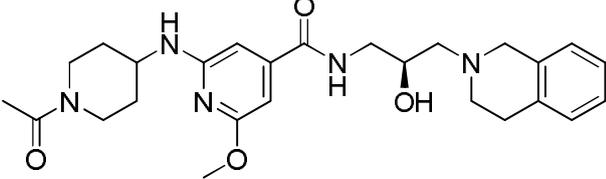
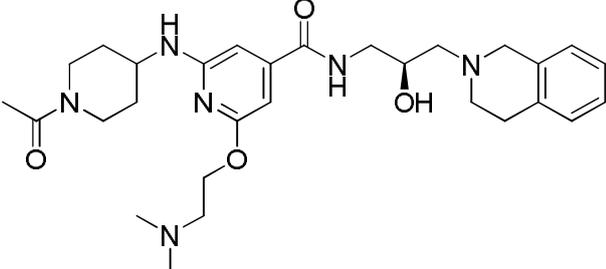
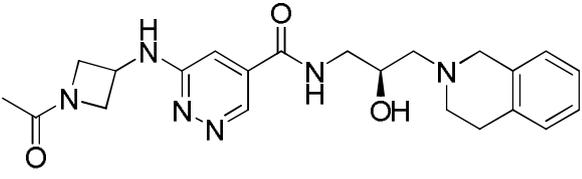
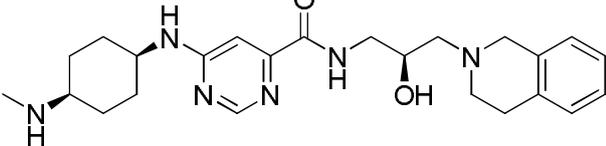
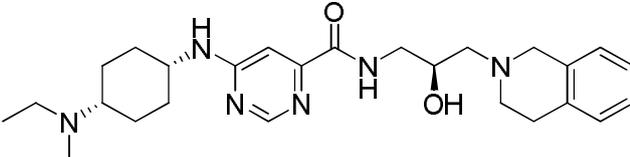
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
624		439.2583	440.1
625		398.2066	399.2
626		493.2301	494.2
627		481.2689	482.1
628		538.3268	539.2
629		424.2223	425.2
630		438.2743	439.2
631		466.3056	467.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
632		480.2849	481.2
634		383.1957	384.2
635		423.227	424.2
636		449.2427	450.3
637		466.2692	467.3
638		477.274	478.2
639		484.262	485.3
640		530.2675	531.3

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
641		447.194	448.2
642		438.2379	439.1
661		438.2743	439.2
662		466.3056	467.3
663		438.2379	439.2
664		466.2692	467.3
665		465.274	466.3
666		397.2114	398.2

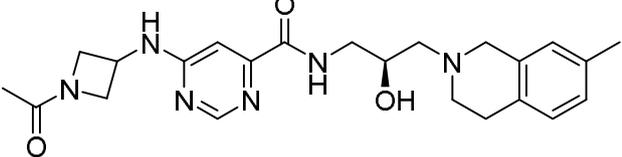
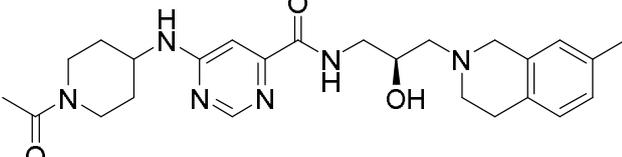
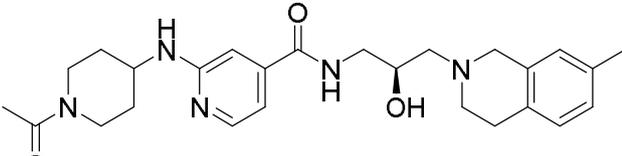
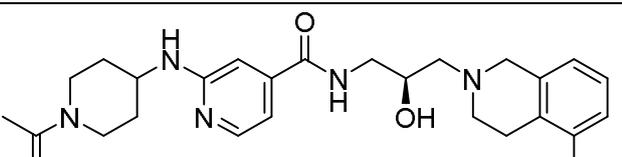
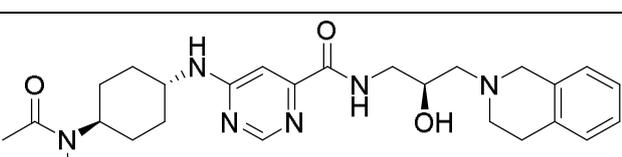
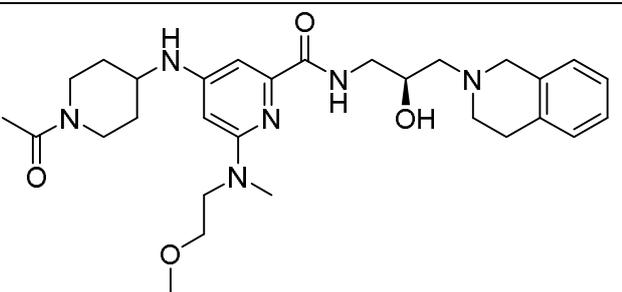
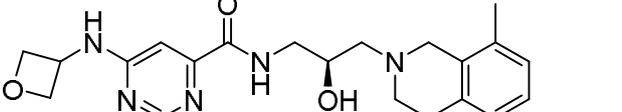
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
667		438.2379	439.3
668		466.2692	467.3
669		465.274	466.2
670		465.274	466.3
671		480.2849	481.0
672		538.3268	539.2
673		397.2114	398.2

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
674		438.2379	439.3
675		466.2692	467.3
676		438.2379	439.3
677		466.2692	467.0
678		536.3111	537.2
679		577.3377	578.3

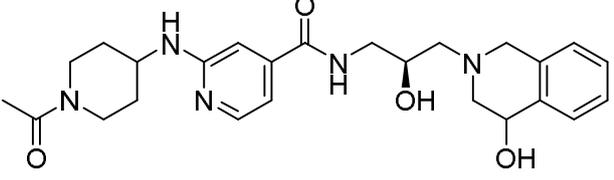
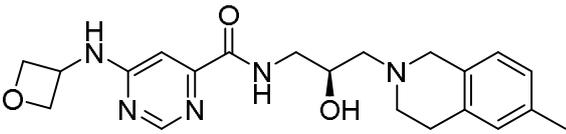
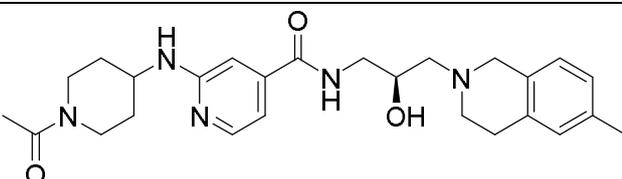
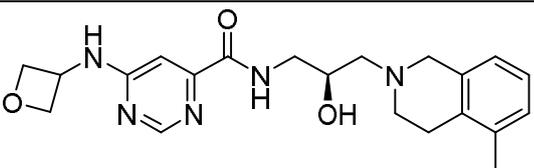
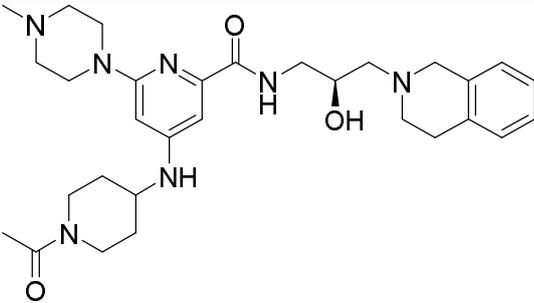
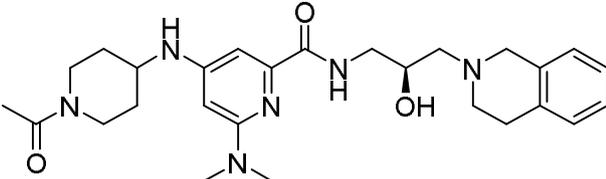
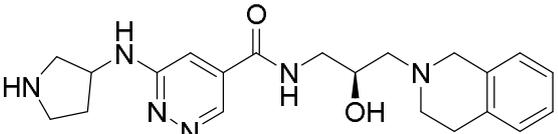
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
680		467.2533	468.3
681		397.2114	398.2
682		465.274	466.3
683		397.2114	398.2
684		549.3427	550.3
685		494.3005	495.2
686		396.2274	397.2

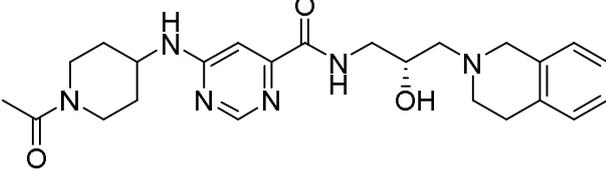
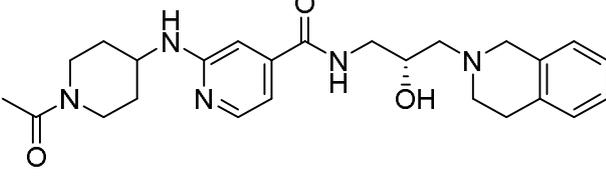
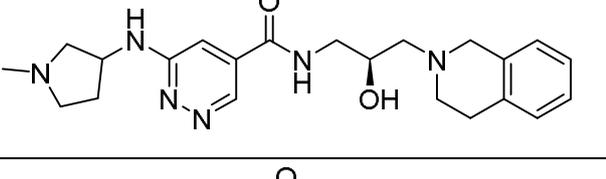
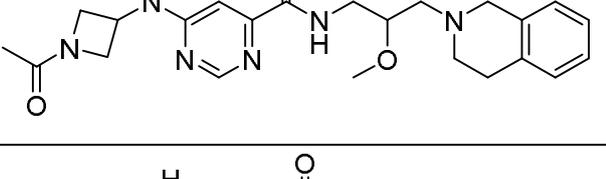
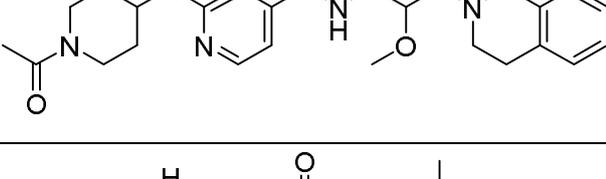
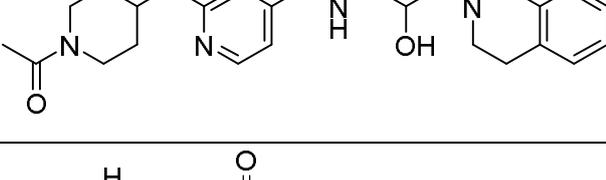
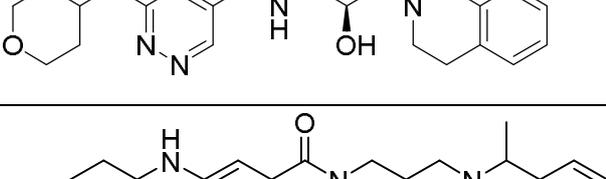
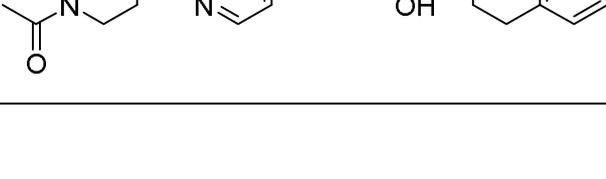
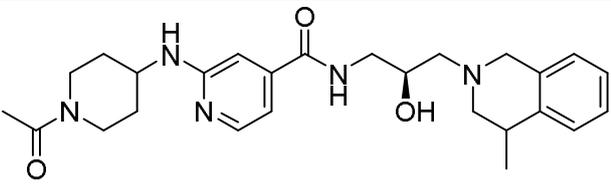
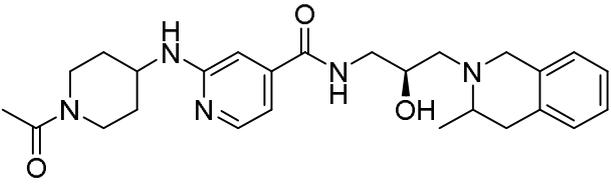
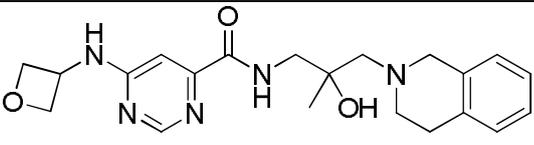
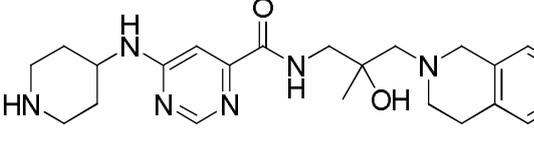
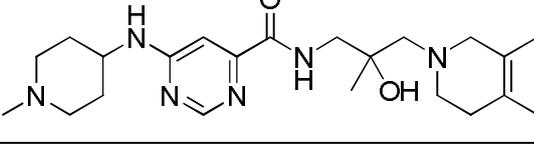
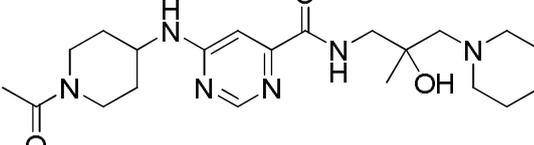
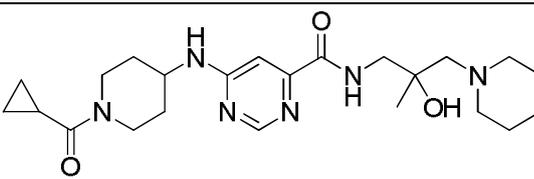
Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
687		452.2536	453.1
688		451.2583	452.1
689		410.243	411.1
690		438.2379	439.3
691		465.274	466.3
692		465.274	466.3
693		411.227	412.2
694		465.274	466.1

Tabla 1B. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
695		465.274	466.3
696		465.274	466.3

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto que se enumera en la Tabla 1C, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1C. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
646		397.2114	398.1
647		424.2587	425.2
648		438.2743	439.2
649		466.2692	467.2
650		492.2849	493.2

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto que se enumera en la Tabla 1D, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1D. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
651		367.2008	368.2
652		408.2274	409.2
653		436.2587	437.3
654		435.2634	436.3

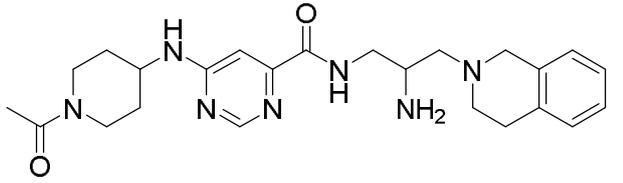
En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto que se enumera en la Tabla 1E, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1E. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
655		426.218	427.2
656		454.2493	455.3
657		381.2165	382.2

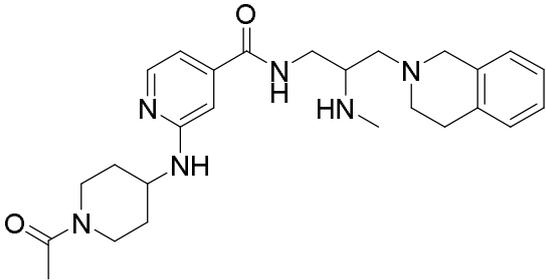
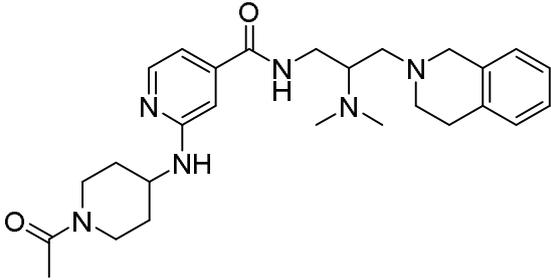
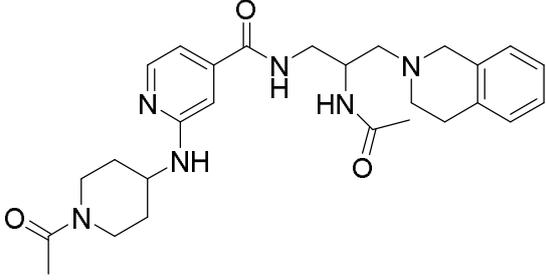
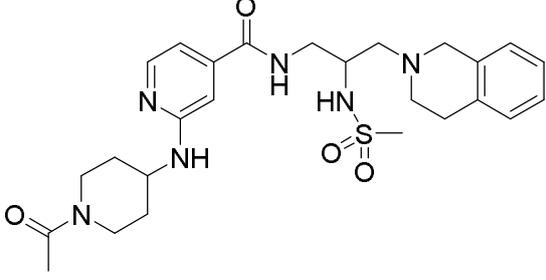
Tabla 1E. Compuestos ejemplares			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
658		450.2743	451.3
659		422.243	423.2
660		449.2791	450.3
697		385.1914	386.0
698		453.254	454.3

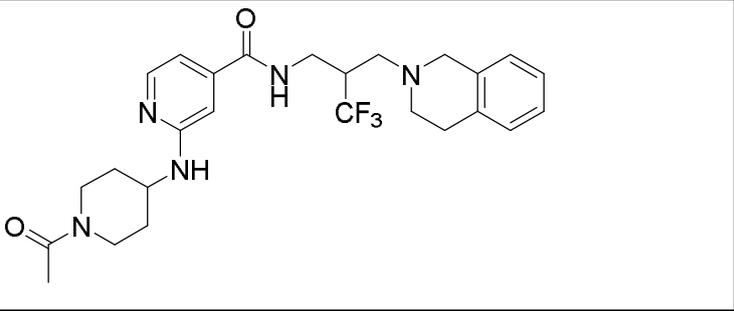
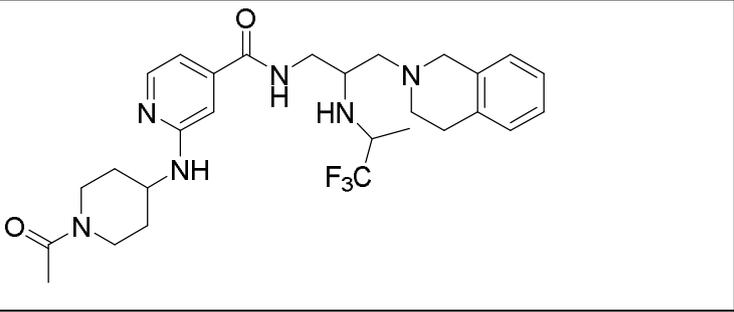
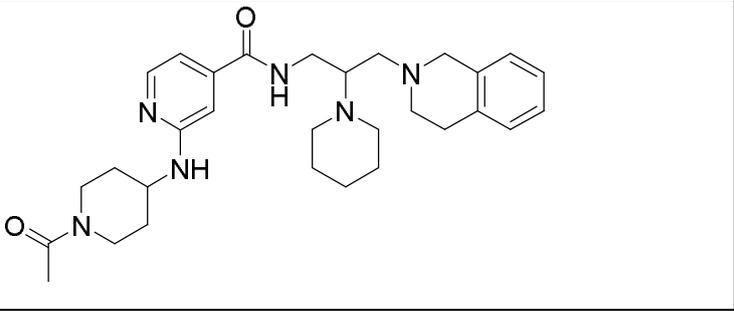
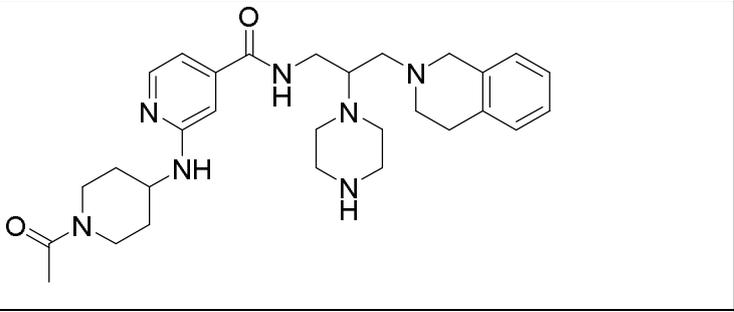
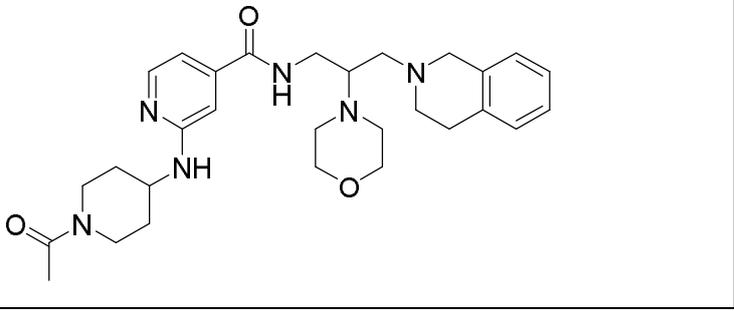
En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto que se enumera en la Tabla 1F, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

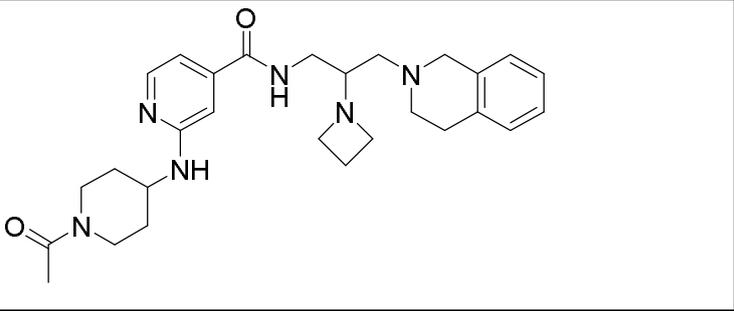
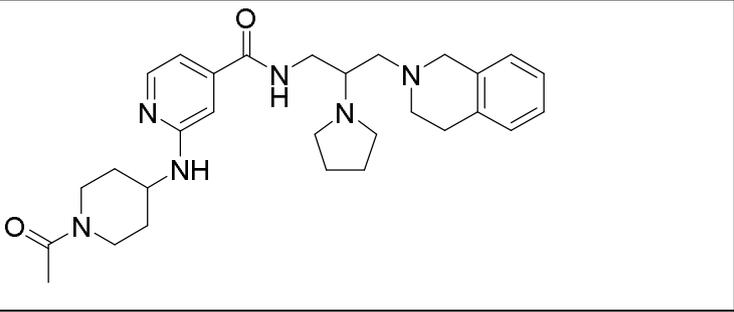
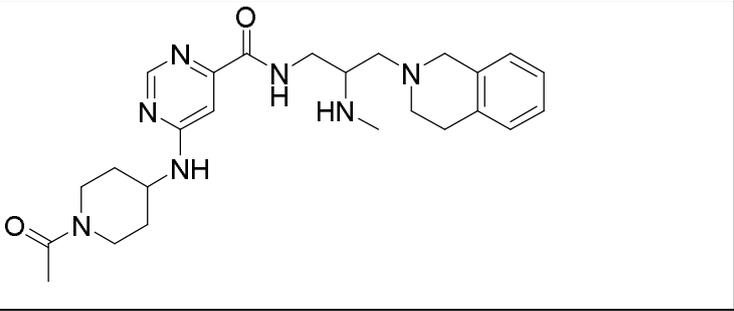
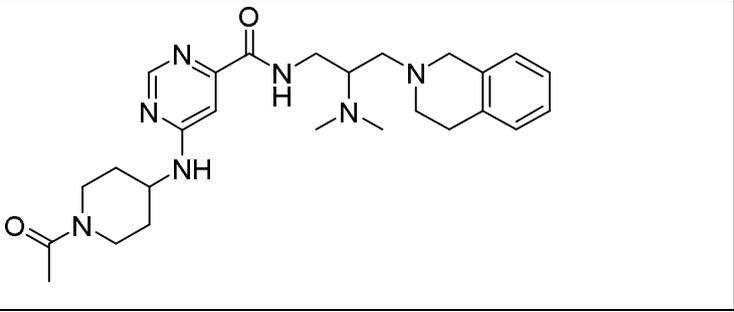
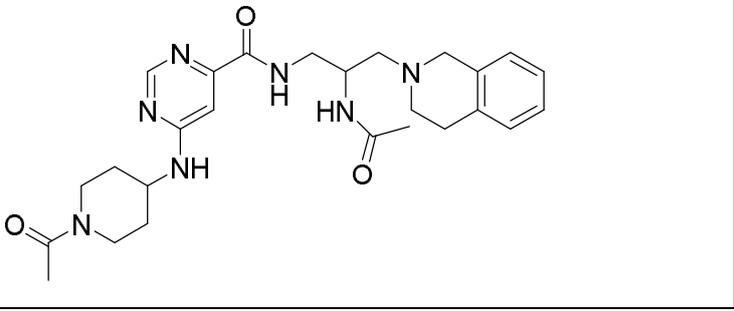
Tabla 1F. Compuestos ejemplificantes			
Comp. No	Estructura	Masa exacta	LCMS m/z (M+H)
699		423.2383	424.2
700		450.2743	451.3

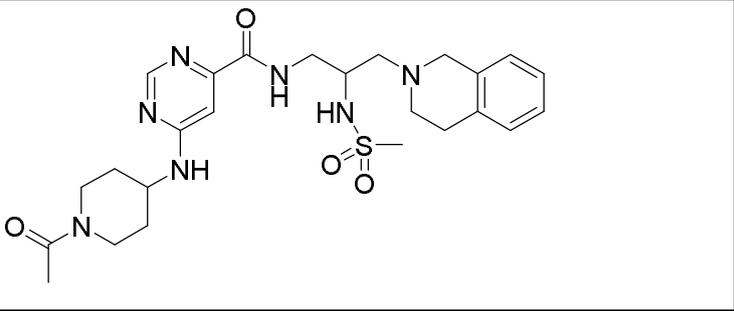
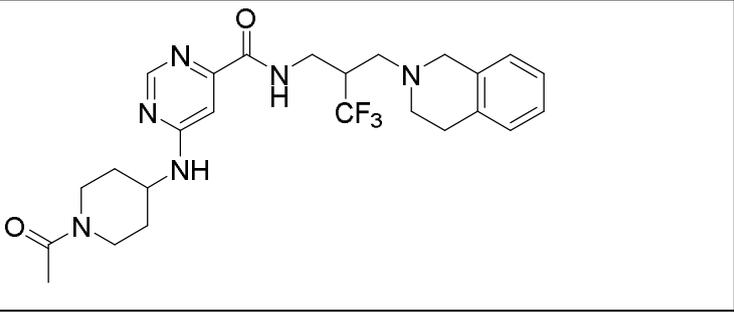
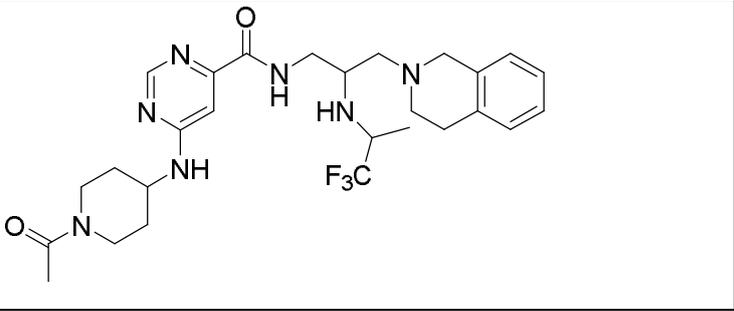
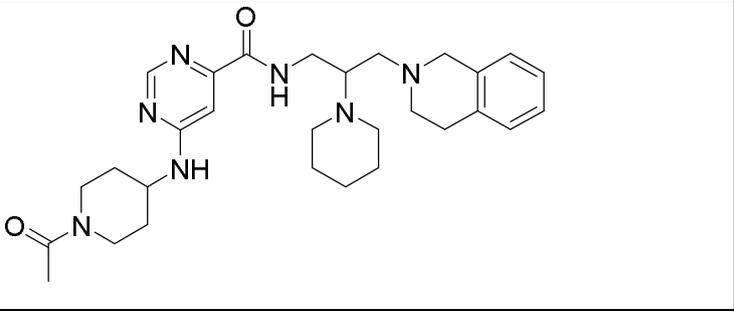
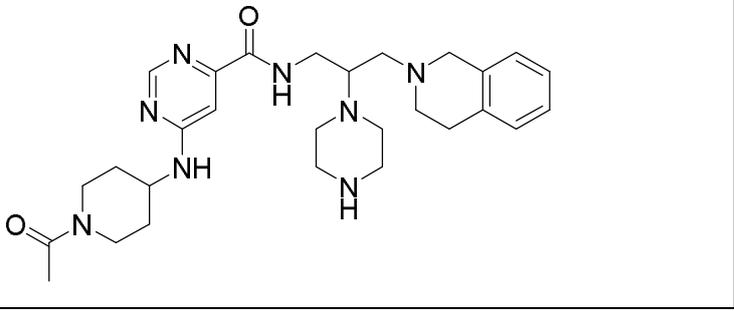
701		451.2696	452.3
-----	---	----------	-------

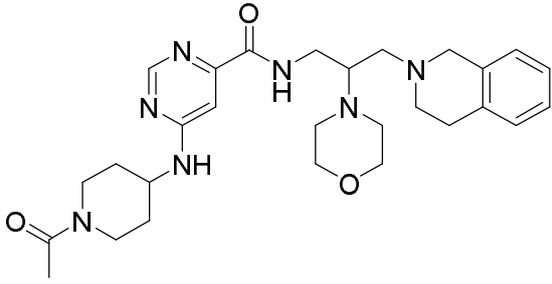
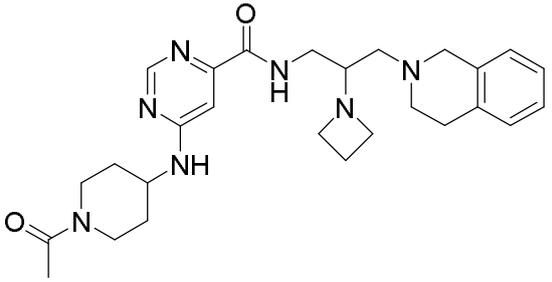
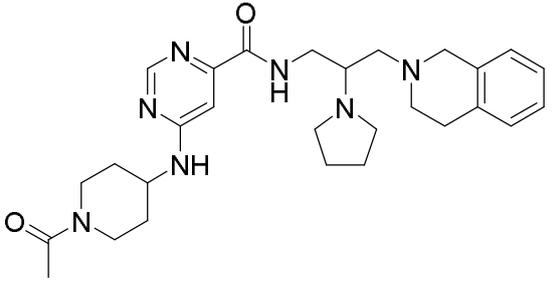
En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto que se enumera en la Tabla 1G, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1G. Compuestos ejemplificantes		
Comp. No	Estructura	Masa exacta
702		464.2900
703		478.3056
704		492.2849
705		528.2519

706		503.2508
707		546.2930
708		518.3369
709		519.3322
710		520.3162

711		490.3056
712		504.3213
713		465.2852
714		479.3009
715		493.2801

716		529.2471
717		504.2461
718		547.2883
719		519.3322
720		520.3274

721		521.3114
722		491.3009
723		505.3165

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 mutante. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5, por ejemplo, como se mide en el ensayo descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, PRMT5 es de un humano. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 cuando IC_{50} es menor o igual a $10 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 cuando IC_{50} es menor o igual a $1 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 cuando IC_{50} es menor o igual a $0,1 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 en células cuando EC_{50} es menor o igual a $10 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 en células cuando EC_{50} es menor o igual a $1 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de PRMT5 en células cuando EC_{50} es menor o igual a $0,1 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de proliferación celular cuando EC_{50} es menor o igual a $10 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de proliferación celular cuando EC_{50} es menor o igual a $1 \mu M$. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado es un inhibidor de proliferación celular cuando EC_{50} es menor o igual a $0,1 \mu M$. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado selecciona a PRMT5 por sobre otras metiltransferasas. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es aproximadamente al menos 10 veces selectivo, al menos 20 veces selectivo, al menos 30 veces selectivo, al menos 40 veces selectivo, al menos 50 veces selectivo, al menos 60 veces selectivo, al menos 70 veces selectivo, al menos 80 veces selectivo, al menos 90 veces selectivo, o al menos 100 veces selectivo para PRMT5 en relación con una o más de otras metiltransferasas.

Como apreciará el entendido en la técnica, la PRMT5 puede ser PRMT5 de tipo salvaje o cualquier mutante o variante de PRMT5.

En algunas realizaciones, el mutante o la variante de PRMT5 contiene una o más mutaciones (por ejemplo, sustituciones conservadoras). En algunas realizaciones, se proporciona un mutante puntual de PRMT5. En algunas realizaciones, el mutante puntual de PRMT tiene una secuencia de aminoácidos que presenta un grado de homología con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 de al menos 80%, por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 97%. Además se proporciona una proteína que tiene un grado de homología con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 de al menos 80%, por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 97%.

En ciertas realizaciones, la PRMT5 es una isoforma A (número de acceso al GenBank NP006100) (SEQ ID NO.:1):

5 MAAMAVGGAG GSRVSSGRDL NCVPEIADTL GAVAKQGFDF LCMPVFHPRF KREFIQEPAK NRPGPQTRSD
 LLLSGRDWNT LIVGKLSPI RPDSKVEKIR RNSEAMLQE LNFAYLGLP AFLPLNQED NTNLARVLN
 HIHTGHHSSM FWMRVPLVAP EDLRDDIEN APTHTTEYS GEEKTMMWWH NFRTLCDYSK RIAVALEIGA
 10 DLPSNHVIDR WLGEPIKAAI LPTSIFLTNK KGFPVLSKMH QRLIFRLLKL EVQFIITGTN HHSEKEFCSY
 LQYLEYLSQN RPPPNAYELF AKGYEDYLSQ PLQLPLMDNLE SQTVEVFEKD PIKYSQYQQA IYKCLLDRVP
 EEEKDTNVQV LMLVLAGRGP LVNASLRAAK QADRRIKLYA VEKNPNAVVT LENWQFEEWG SQVTVVSSDM
 REWVAPEKAD IIVSELLGSF ADNELSPECL DGAQHFLKDD GVSIPGEYTS FLAPISSSKL YNEVRACREK
 DRDPEAQFEM PYVVRHLNHFH QLSAPQPCFT FSHPNRDPMI DNNRYCTLEF PVEVNTVLHG FAGYFETVLY
 15 QDITLSIRPE THSPGMFSWF PILFPIKQPI TVREGQTCV RFWRCSNSKK VWEWAVTAP VCSAIHNPTG
 RSYTIGL

En ciertas realizaciones, la PRMT5 es una isoforma B (número de acceso al GenBank NP001034708) (SEQ ID NO.:2):

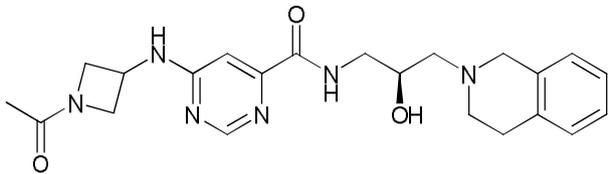
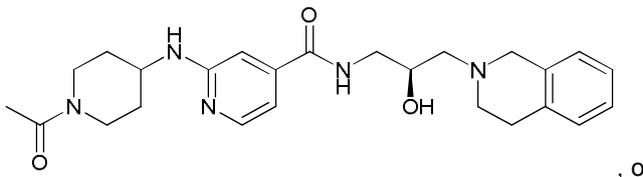
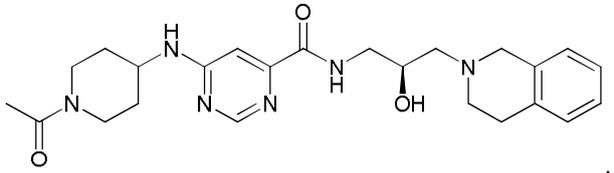
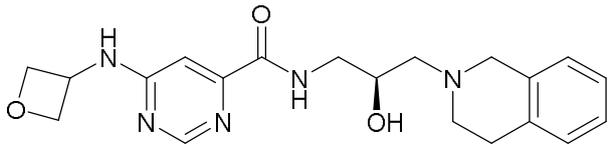
15 MRGPNSGTEK GRLVIPEKQG FDFLCMPVFH PRFKREFIQE PAKNRPGPQT RSDLLSGRD WNTLIVGKLS
 PWIRPDSKVE KIRRNSEAAM LQELNFGAYL GLPAFLPLN QEDNTNLARV LTNHIHTGHH SSMFWMRVPL
 VAPEDLRDDI IENAPTHTTE EYSGEEKTWM WWHNFRTLCD YSKRIAFALE IGADLPSNHV IDRWLGEPIK
 AAILPTSIFL TNKKGFPVLS KMHQRLIFRL LKLEVQFIIT GTNHHSEKEF CSYLQYLEYL SQNRPPPNAY
 ELFAKGYEDY LQSPLQLMD NLESQTYEVF EKDPIKYSQY QQAIYKCLLD RVPEEEKDTN VQVLMVLGAG
 20 RGPLVNASLR AAKQADRRK LYAVEKNPNA VVTLENWQFE EWGSQVTVVS SDMREWVAPE KADIIVSELL
 GSFADNELSP ECLDGAQHFL KDDGVSIPGE YTSFLAPISS SKLYNEVRAC REKDRDPEAQ FEMPVVRHLH
 NFHQLSAPQP CFTFSHPNRD PMIDNNRYCT LEFPVEVNTV LHGFAGYFET VLYQDITLSI RPETHSPGMF
 SWFPILFPIK QPITVREGQT ICVRFWRCSN SKKVWEWAV TAPVCSAIHN PTGRSYTIGL

En ciertas realizaciones, PRMT5 es una transcripción variante 1 (número de acceso al GenBank NM_006109).

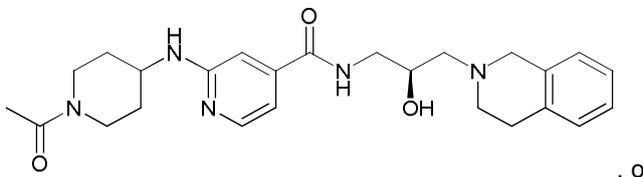
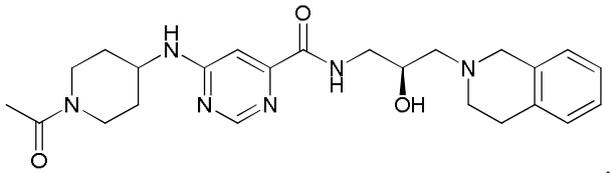
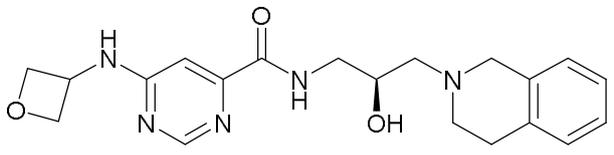
25 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el
 presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), por ejemplo, de Fórmula (I)), o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como apreciará
 el entendido en la técnica, los compuestos descritos aquí o las sales de los mismos, pueden estar presente en
 diversas formas, tales como amorfos, hidratos, solvatos o polimorfos. En ciertas realizaciones, una composición
 30 proporcionada comprende dos o más compuestos descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, un
 compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se proporciona en
 una cantidad efectiva en la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad
 terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir PRMT5.
 En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para tratar un trastorno mediado por PRMT5.
 En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva. En ciertas realizaciones, la
 35 cantidad efectiva es una cantidad efectiva para evitar un trastorno mediado por PRMT5.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto aquí descrito,
 por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), por ejemplo, Fórmula (I), o su subgénero, por ejemplo, Fórmula (XV),
 (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), y opcionalmente un excipiente
 farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto es una forma de base libre. En ciertas realizaciones, las
 40 composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto aquí descrito, por ejemplo, un compuesto
 de Fórmula (A), por ejemplo, Fórmula (I), o su subgénero, por ejemplo, Fórmula (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a),
 (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b), o (XV-c), y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 donde el compuesto es una forma de sal farmacéuticamente aceptable como se la define generalmente aquí. En
 ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de hidrócloruro de un
 45 compuesto descrito en este documento y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas
 realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de tartrato de un compuesto
 descrito en este documento y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones,
 las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de monotartrato de un compuesto descrito en
 este documento y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las
 50 composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de bitartrato de un compuesto descrito en este
 documento y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las
 composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de monotartrato y una sal de bitartrato de un
 compuesto descrito en este documento y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas
 55 realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto descrito en este
 documento en forma de base libre y una sal farmacéuticamente aceptable de este, y, opcionalmente, un excipiente
 farmacéuticamente aceptable.

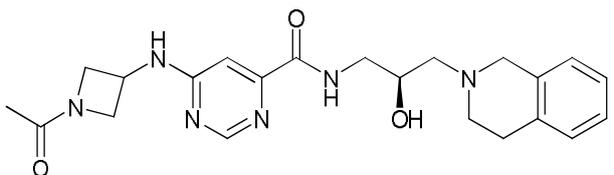
En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto de una de las
 siguientes fórmulas en forma de base libre y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable:



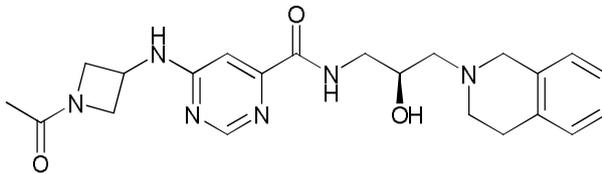
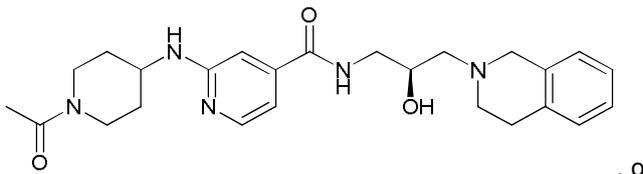
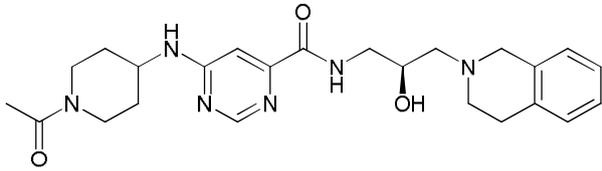
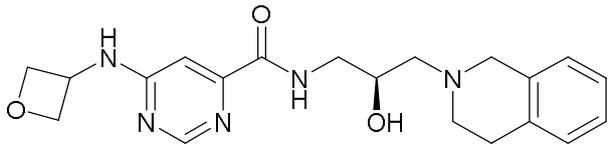
- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto de una de las siguientes fórmulas en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, como se la define generalmente en este documento, y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable:



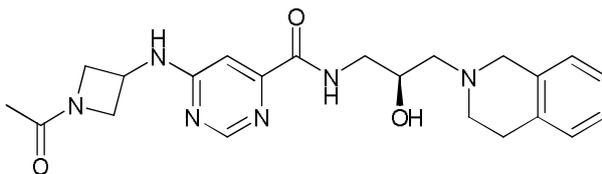
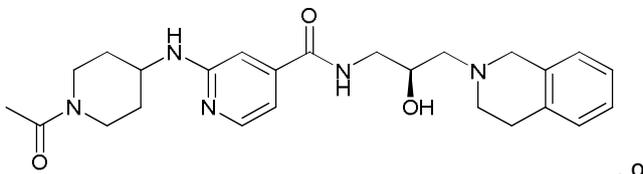
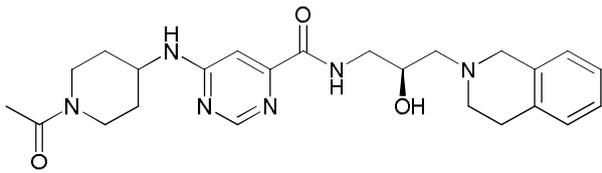
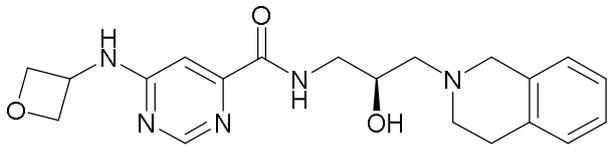
10



En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de hidrócloruro de un compuesto de una de las siguientes fórmulas y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable:



- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de tartrato de un compuesto de una de las siguientes fórmulas y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable:



- 10 En ciertas realizaciones, la sal de tartrato es una sal de monotartrato. En ciertas realizaciones, la sal de tartrato es una sal de bitartrato. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden una sal de monotartrato y una sal de bitartrato del mismo y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones, auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o

emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Pueden encontrarse consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en *Remington Pharmaceutical Sciences*, sixteenth edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos preparatorios incluyen las etapas para asociar un compuesto descrito en este documento (el "ingrediente activo") con un vehículo y/o uno o más de otros ingredientes accesorios y, posteriormente, si fuera necesario y/o deseable, modelar y/o envasar el producto en una unidad de monodosis o multidosis deseada.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y/o venderse a granel, como dosis de unidad única, y/o como una pluralidad de dosis de unidad única. Como se usa en este documento, una "unidad de dosis" es una cantidad modesta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un individuo y/o una fracción conveniente de tal dosificación como, por ejemplo, la mitad o un tercio de esa dosificación.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquiera de los ingredientes adicionales en una composición farmacéutica de la presente divulgación variarán, en función de la identidad, el tamaño y/o la enfermedad del individuo tratado y además en función de la vía de administración de la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0.1% y 100% (en peso) de ingrediente activo.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tampón, agentes lubricantes y/o aceites. Excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes también pueden estar presentes en la composición.

Los ejemplos de diluyentes incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, fosfato de hidrógeno de calcio, fosfato de sodio lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, polvo azúcar y mezclas de los mismos.

Los agentes de granulación ejemplares y/o dispersantes incluyen almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón glicolato de sodio, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, productos de celulosa y de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, calcio carbonato, silicatos, carbonato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (povidona reticulada), carboximetil almidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble al agua, carboximetilcelulosa de calcio, silicato de magnesio y aluminio (Veegum), lauril sulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario y mezclas de los mismos.

Los agentes y/o emulsionantes activos de superficie ejemplares incluyen emulsionantes naturales (por ejemplo, acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, chondrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, lanolina, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita (silicato de aluminio) y Veegum (silicato de magnesio y aluminio)), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol y alcohol de polivinilo), carbómeros (por ejemplo, carboxi polimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de polioxietileno sorbitán (Tween 20), polioxietileno sorbitán (Tween 60), polioxietileno sorbitán monooleato (Tween 80), monopalmitato de sorbitán (Span 40), monoestearato de sorbitán (Span 60), triestearato de sorbitán (Span 65), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán (Span 80)), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), polioxietileno aceite de ricino hidrogenado, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno, y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor™), éteres de polioxietileno, (por ejemplo, lauril éter de polioxietileno (Brij 30)), poli (vinilpirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato de sodio, Pluronic F68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio y/o mezclas de los mismos.

Los agentes aglutinantes ejemplares incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melazas, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas

- 5 naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, sodio alginato, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio (Veegum) y arabogalactan de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y/o mezclas de los mismos.
- Los conservantes ejemplares incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes.
- 10 Los antioxidantes ejemplares incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.
- 15 Los agentes quelantes ejemplares incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales e hidratos de los mismos (por ejemplo, edetato sódico, edetato disódico, edetato trisódico, edetato de calcio disódico, edetato dipotásico y similares), ácido cítrico y sales e hidratos de los mismos (por ejemplo, ácido cítrico monohidrato), ácido fumárico y sales e hidratos del mismo, ácido málico y sales e hidratos de los mismos, ácido fosfórico y sales e hidratos de los mismos, y ácido tartárico y sales e hidratos de los mismos. Los conservantes antimicrobianos ejemplares incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propileno glicol y timerosal.
- 20 Los conservantes antifúngicos ejemplares incluyen butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, y ácido sórbico.
- Los conservantes de alcohol ejemplares incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico.
- 25 Los conservantes ácidos ejemplares incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, y ácido fitico.
- 30 Otros conservantes incluyen tocoferoles, acetato de tocoferol, mesilato doxazosina, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), butihidroxitoueno (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II , NEOLONE, Kathon y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.
- 35 Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen soluciones tamponantes de citrato, soluciones tamponantes de acetato, soluciones tamponantes de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, fosfato hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas fosfato de potasio, acetato de sodio, sodio bicarbonato, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, las mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, y mezclas de estos.
- 40 Los agentes lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, y mezclas de estos.
- 45 Los aceites naturales ejemplares incluyen aceite de almendra, semilla de albaricoque, palta, babasú, bergamota, semilla de cassis, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semillas de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, lino, geraniol, calabaza, semillas de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de la India , espliego, lavanda, limón, cubeba litsea, nuez de macadamia, malva, semillas de mango, semillas de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, oliva, naranja, reloj anaranjado, palmo, palmsite, semillas de durazno, maní, semillas de amapola, semillas de calabaza, semillas de colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasanqua, ajedrea, espino cerval de mar, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, camelia tsubaki, vetiveria, madera de nogal y germen de trigo. Los aceites sintéticos ejemplares incluyen, a modo no taxativo, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleico, aceite de silicona, y mezclas de estos.
- 55 Las formas de dosificación líquidas para administración oral y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales

como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes aromatizantes y agentes perfumantes. En ciertas realizaciones para la administración parenteral, los compuestos descritos en la presente se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor™, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y mezclas sus mezclas.

5 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser una solución inyectable estéril, suspensión o emulsión en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3- butanodiol. Los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse incluyen agua, solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. A tal fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, como monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Asimismo, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos, como ácido oleico.

10 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco generalmente se aconseja ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una formulación de administración parental se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

15 Las composiciones para administración rectal o vaginal son típicamente supositorios, que pueden prepararse mezclando los compuestos descritos en la presente con excipientes no irritantes o vehículos adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirán en el recto o la cavidad vaginal y liberarán el ingrediente activo.

20 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la dosis puede incluir agentes tamponantes.

25 Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden comprender agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Las sustancias poliméricas y ceras son algunos ejemplos de las composiciones de fijación que pueden usarse. Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

30 El ingrediente activo puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión, como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las dosis pueden incluir agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden comprender agentes opacificantes y pueden ser

de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Las sustancias poliméricas y ceras son algunos ejemplos de las composiciones de fijación que pueden usarse.

5 Las formas de dosificación para la administración tópica y/o transdérmica de un compuesto determinado pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes y/o parches. Generalmente, el ingrediente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o conservantes y/o agentes tamponantes deseados, como pueda requerirse. Además, la presente divulgación abarca el uso de parches transdérmicos, que generalmente tienen la ventaja adicional de proporcionar una liberación controlada de un ingrediente activo al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo y/o dispersando el ingrediente activo en el medio apropiado. Alternativamente, o
10 adicionalmente, la velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de velocidad y/o dispersando el ingrediente activo en una matriz polimérica y/o gel.

15 Los dispositivos adecuados para uso en la administración de las composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas en la presente incluyen dispositivos de aguja corta como los descritos en las patentes de Estados Unidos 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496 y 5,417,662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración efectiva de una aguja en la piel, como los que se describen en la publicación PCT WO 99/34850 y sus equivalentes funcionales. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro para la administración de vacunas líquidas en la dermis por medio de un inyector de chorro y/o una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que llega a la
20 dermis. Los dispositivos de inyección de chorro se describen, por ejemplo en las patentes de los Estados Unidos 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; y las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. También son adecuados los dispositivos de administración balística de polvo/partículas que usan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas externas de la piel y hacia la dermis. Alternativamente, o adicionalmente, se puede usar jeringas convencionales en la técnica de Mantoux clásico de administración intradérmica.

25 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, a modo no taxativo, líquido y/o preparaciones semilíquidas, como linimentos, lociones, emulsiones aceite en agua y/o agua en aceite, como cremas, ungüentos y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones administrables por vía tópica pueden, por ejemplo, comprender de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica también pueden incluir uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente.

30 Se puede preparar, envasar y/o vender una composición envasada y/o farmacéutica determinada en una formulación adecuada para la administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Dicha formulación puede incluir partículas secas, que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro que oscila entre 0.5 y 7 nanómetros o entre 1 y 6 nanómetros. Dichas composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para administración por vía de un dispositivo, que comprende un depósito de polvo seco al que puede enviarse un propulsor para dispersar el polvo, y/o un dosificador de disolvente/polvo autopropulsado, como un dispositivo que comprende el ingrediente activo disuelto y/o suspendido en un propulsor de bajo punto de ebullición en un recipiente sellado. Dichos polvos comprenden partículas, donde al menos el 98% de las partículas por peso tienen un diámetro mayor que 0.5 nanómetros y al menos el 95 % de las partículas por número tienen un diámetro de menos de 7 nanómetros. Alternativamente, al menos el 95% de las partículas por peso tienen un diámetro mayor que 1 nanómetros y al menos el 90% de las partículas por número tienen un diámetro menor que 6 nanómetros. Las
40 composiciones de polvo seco pueden incluir un diluyente sólido de polvo fino, como azúcar, y convenientemente, son proporcionadas en dosis unitarias.

45 Los propulsores de bajo punto de ebullición generalmente incluyen propulsores líquidos, que tienen un punto de ebullición menor a 65° C a presión atmosférica. Generalmente, el propulsor puede constituir entre 50% a 99,9% (p/p) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir entre el 0.1% y el 20% (p/p) de la composición. El propulsor puede comprender, además, ingredientes adicionales, como un tensioactivo líquido no iónico y/o un surfactante sólido aniónico y/o un diluyente sólido (que puede tener un tamaño de partícula del mismo orden que las partículas que comprenden el ingrediente activo).

50 Las composiciones farmacéuticas formuladas para la administración pulmonar pueden proporcionar el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución y/o suspensión. Estas formulaciones se pueden preparar, envasar y/o vender como soluciones acuosas y/o soluciones alcohólicas diluidas y/o suspensiones, opcionalmente estériles, que comprenden el ingrediente activo, y pueden administrarse convenientemente usando cualquier nebulizador y/o atomizador. Estas formulaciones pueden contener, además, uno o más ingredientes adicionales, entre los que se incluyen a modo no taxativo, un agente saborizante, como la sacarina sódica, un aceite volátil, un agente tamponante, un agente activo de superficie, y/o un conservante, como metilhidroxibenzoato. Las gotitas proporcionadas por esta vía de administración pueden tener un diámetro medio que aproximadamente 0,1 a
55 aproximadamente 200 nanómetros.

Las formulaciones descritas en la presente como útiles para la administración pulmonar son útiles para la administración intranasal de una composición farmacéutica. Otra formulación adecuada para administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula promedio de aproximadamente 0,2 a 500 micrómetros. Esta formulación se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente de polvo, que se mantiene cerca de las fosas nasales.

Las formulaciones administrables por vía nasal pueden, por ejemplo, comprender de aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 100% (p/p) de ingrediente activo, y uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente. Se puede preparar, envasar y/o vender una composición farmacéutica determinada en una formulación adecuada para la administración a través de la cavidad bucal. Estas formulaciones pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos y/o pastillas hechas a partir de métodos convencionales, y pueden contener, por ejemplo, un 0.1 a 20% (p/p) de ingrediente activo, y el resto una composición oralmente soluble y/o degradable y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente. Alternativamente, las formulaciones para administración bucal pueden comprender un polvo y/o una solución y/o suspensión en aerosol y/o atomizada, que comprende el ingrediente activo. Cuando estas formulaciones en polvo, atomizadas y/o en aerosol se dispersan, pueden tener un tamaño medio de partículas y/o gotitas que oscila entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 200 nanómetros, y pueden comprender, además, uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente.

Se puede preparar, envasar y/o vender una composición farmacéutica determinada en una formulación adecuada para la administración oftálmica. Estas formulaciones pueden, por ejemplo, encontrarse en la forma de gotas oculares, e incluir, por ejemplo una solución y/o suspensión de 0.1/1.0 % (p/p) del ingrediente activo en un vehículo líquido acuoso u oleoso. Dichas gotas pueden comprender, además, agentes tamponantes, sales, y/o uno o más de los otros ingredientes adicionales descritos en la presente. Otras formulaciones administrables oftálmicamente que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposomal. Se considera que las gotas para los oídos y/o para los ojos se encuentran dentro del alcance de esta divulgación.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, el entendido en la técnica entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. Es bien sabido que las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos se pueden modificar con el fin de tornarlas adecuadas para la administración a diversos animales, y el entendido en farmacología veterinaria puede diseñar y/o realizar dicha modificación a través de la experimentación ordinaria.

Los compuestos proporcionados en la presente se formulan típicamente en dosis unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Se entenderá, sin embargo, que el médico interviniente decidirá el uso diario total de las composiciones proporcionadas en base a un juicio médico razonable. La dosis específica terapéuticamente efectiva para cualquier individuo u organismo en particular dependerá de una serie de factores, como la enfermedad, el trastorno o la afección que se está tratando y su gravedad; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo; el tiempo y la vía de administración y la velocidad de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente se pueden administrar por cualquier vía, incluso por las vías enteral (por ejemplo, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, interdérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo, mediante polvos, ungüentos, cremas y/o gotas), mucosal, nasal, bucal, sublingual; por instilación intratraqueal, instilación bronquial, y/o inhalación; y/o como un atomizador oral o nasal, y/o un aerosol. Las rutas contempladas específicamente son la administración oral, la administración intravenosa (por ejemplo, la inyección intravenosa sistémica), la administración regional a través de la sangre y/o el suministro linfático, y/o la administración directa a un sitio afectado. En general, la ruta de administración más adecuada dependerá de una serie de factores, como la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tracto gastrointestinal), y/o la condición del individuo (por ejemplo, si el individuo es capaz de tolerar la administración oral).

La cantidad exacta de un compuesto requerida para lograr una cantidad efectiva variará de individuo a individuo, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad, y el estado general del individuo, la gravedad de los efectos secundarios o del trastorno, la identidad del compuesto particular, el modo de administración, y factores similares. La dosis deseada se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada una semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosis deseada se puede administrar a través de administraciones múltiples (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto para la administración una o más veces al día a un humano adulto de 70 kg puede comprender de 0.0001 mg a 3000 mg, de 0.0001 mg a 2000 mg, de 0.0001 mg a 1000 mg, de 0.001 mg a 1000 mg, de 0.01 mg a 1000 mg, de 0.1 mg a 1000 mg, de 1 mg a 1000 mg, de 1 mg a 100

mg, de 10 mg a 1000 mg, o de 100 mg a 1000 mg, de un compuesto por dosis unitaria.

5 En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente se puede administrar a niveles de dosificación suficientes para administrar de 0.001 mg/kg a 1000 mg/kg, de 0.01 mg/kg a mg/kg, de 0.1 mg/kg a 40 mg/kg, de 0.5 mg/kg a 30 mg/kg, de 0.01 mg/kg a 10 mg/kg, de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg, o de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal del individuo por día, una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico deseado.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente se puede administrar una o más veces al día durante varios días. En algunas realizaciones, el régimen de dosificación se mantiene durante días, semanas, meses o años.

10 Se apreciará que los intervalos de dosis que se describen en la presente proveen pautas para la administración de composiciones farmacéuticas determinadas a un adulto. Un médico o entendido en la técnica puede determinar la cantidad que se administrará a un niño, por ejemplo, la que podrá ser menor o igual a la cantidad administrada a un adulto.

15 También se apreciará que un compuesto o una composición, como se describe en la presente, se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto o una composición que se proporciona en la presente se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que mejoran su biodisponibilidad, reducen y/o modifican su metabolismo, inhiben su excreción, y/o modifican su distribución en el cuerpo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr el efecto deseado para el mismo trastorno y/o efectos diferentes.

20 El compuesto o la composición se puede administrar junto con uno o más agentes terapéuticamente activos, o con anterioridad o posterioridad. En ciertas realizaciones, el agente terapéuticamente activo es un compuesto de Fórmula (A), p.ej. Fórmula (I). En ciertas realizaciones, el agente terapéuticamente activo adicional no es un compuesto de Fórmula (A), p.ej. Fórmula (I). En general, cada agente se administrará en la dosis y/o con la periodicidad determinada para dicho agente. También se apreciará que el activo terapéuticamente activo adicional que se utiliza en esta combinación se puede administrar junto con una única composición o, de manera independiente, en composiciones diversas. La combinación particular que se administrará tendrá en cuenta la compatibilidad de un compuesto proporcionado con el agente terapéuticamente activo adicional y/o efecto terapéutico deseado. En general, se espera que los agentes terapéuticamente activos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán menores que aquellos utilizados individualmente.

30 Los agentes terapéuticamente activos adicionales ejemplares incluyen, a modo no taxativo, moléculas orgánicas pequeñas, tales como compuestos de fármacos (por ejemplo, compuestos aprobados por la Agencia de Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, de acuerdo a lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR)), péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos sintéticos o proteínas, moléculas pequeñas ligadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

40 La presente divulgación también incluye kits (por ejemplo, productos farmacéuticos). Los kits proporcionados pueden comprender una composición o un compuesto farmacéutico proporcionado y un recipiente (por ejemplo, un vial, una ampolla, una botella, una jeringa, y/o un dosificador u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden, además, incluir opcionalmente un segundo recipiente, que comprende un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición o un compuesto farmacéutico proporcionado. En algunas realizaciones, una composición o un compuesto farmacéutico proporcionado en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una dosis unitaria. En algunas realizaciones, los kits proporcionados incluyen, además, instrucciones para su uso.

45 Los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y las composiciones que se describen en la presente son para el uso en el tratamiento de un trastorno mediado por PRMT5 en un individuo. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva. En ciertas realizaciones, el individuo sufre de un trastorno mediado por PRMT5. En ciertas realizaciones, el individuo es susceptible de sufrir un trastorno mediado por PRMT5.

50 El término "trastorno mediado por PRMT5", como se utiliza en la presente, significa cualquier enfermedad o trastorno, u otra afección patológica en la que se conoce que participa la PRMT5. De esta forma, en algunas realizaciones, la presente divulgación se relaciona con el tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que se conoce que participa la PRMT5.

55 También se divulga un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, de Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en la inhibición de PRMT5. La PRMT5 puede estar purificada o cruda, y puede estar presente en una célula, tejido, o individuo. Por lo tanto, estos usos comprenden la inhibición de la actividad de la PRMT5 *in vitro* e *in vivo*. En ciertas realizaciones, el método es un método *in vitro*, p.ej. un método de ensayo. Un entendido en la técnica entenderá que la inhibición de PRMT5 no necesariamente requiere que un

inhibidor ocupe todas las PRMT5 de una vez. Los niveles inhibición ejemplares de PRMT5 incluyen al menos una inhibición del 10%, una inhibición de entre el 10% y el 25%, una inhibición de entre el 25% y el 50%, una inhibición de entre el 50% y el 75%, una inhibición de al menos el 50%, una inhibición de al menos el 75%, una inhibición del 80%, una inhibición del 90%, y una inhibición mayor al 90%.

- 5 También se divulga un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, de Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este para, su uso en la inhibición de la actividad de la PRMT5 en un individuo que lo necesita.

10 También se divulga en la presente un compuesto para su uso en la selección de una terapia para un individuo que sufre una enfermedad relacionada con una mutación o un trastorno mediado por PRMT5, que comprende las etapas de determinación de la presencia de un trastorno mediado por PRMT5 o una mutación de gen en el gen PRMT5 y selección, en base a la presencia de un trastorno mediado por PRMT5 o una mutación en el gen PRMT5, de una terapia que incluye la administración de un compuesto proporcionado. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer.

15 También se divulga en la presente un compuesto para su uso en el tratamiento de un individuo que lo necesita, que comprende las etapas de determinación de la presencia de un trastorno mediado por PRMT5 o una mutación de gen en el gen PRMT5 y el tratamiento del individuo, en base a la presencia de un trastorno mediado por PRMT5 o una mutación en el gen PRMT5, con una terapia que incluye la administración de un compuesto proporcionado. En ciertas realizaciones, el individuo es un paciente con cáncer.

20 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil en el tratamiento de un trastorno proliferativo, como cáncer, una neoplasia benigna, una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, sin estar ligada a ningún mecanismo en particular, la PRMT5 ha demostrado estar implicada en los cánceres de ciclina D1 desregulada. El aumento de la actividad de la PRMT5 media los principales acontecimientos relacionados con el crecimiento neoplásico dependiente de D1 ciclina, incluso la represión CUL4, la sobreexpresión CDT1, y la replicación de ADN. Además, los cánceres humanos con mutaciones en Fbx, la ciclina D1 E3 ligasa, presentan acumulación de ciclina D1 nuclear y aumento de la actividad PRMT5. Véase, por ejemplo, Aggarwal *et al.*, *Cancer Cell.* (2010) 18 (4) : 329-40. Asimismo, la PRMT5 también ha sido implicada en la aceleración de la progresión del ciclo celular a través de la fase G1 y los reguladores modulares de G1; por ejemplo, la PRMT5 puede regular positivamente la quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4, la CDK6, y las ciclinas D1, D2 y E1. Por otra parte, la PRMT5 puede activar la señalización fosfoinosítida 3-quinasa (PI3K)/AKT. Véase, por ejemplo, Wei *et al.*, *Cancer Sci.* (2012) 103(9):1640-50. Se ha informado que la PRMT5 desempeña un papel en la apoptosis a través de la metilación de E2F-1. Véase, por ejemplo, Cho *et al.*, *EMBO J.* (2012) 31:1785-1797; Zheng *et al.*, *Mol. Cell.* (2013) 52:37-51. Se ha informado que la PRMT5 es un regulador esencial del empalme y afecta el empalme alternativo de ARNm 'sensor', lo que puede derivar en defectos en los eventos corriente abajo, como la apoptosis. Véase, por ejemplo, Bezzi *et al.*, *Genes Dev.* (2013) 27:1903-1916. Se ha informado que la PRMT5 desempeña un papel en la vía RAS-ERK. Véase, por ejemplo, Andrew-Perez *et al.*, *Sci Signal.* (2011) Sep 13;4(190)ra58 doi: 10.1126/scisignal.2001936. Se ha informado que la PRMT5 afecta los genes C/EBPb a través de la interacción con el complejo mediador y, por lo tanto, a la diferenciación celular y la respuesta inflamatoria. Véase, por ejemplo, Tsutsui *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2013) 288:20955-20965. Se ha demostrado que la PRMT5 metila HOXA9, esencial para la expresión ELAM durante la respuesta inflamatoria de las CE. Véase, por ejemplo, Bandyopadhyay *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* (2012) 32:1202-1203. Así, en algunas realizaciones, la inhibición de la PRMT5 por un compuesto proporcionado es útil para el tratamiento de la siguiente lista no exhaustiva de cánceres: cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer hematopoyético, linfoma, meduloblastoma, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de colon, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, carcinoma adenoides quístico, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, tumores cerebrales, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, melanoma, oligodendroglioma, carcinoma de células claras de ovario y cistoadenocarcinoma seroso de ovario. Véase, por ejemplo, Pal *et al.*, *EMBO J.* (2007) 26:3558-3569 (linfoma de células del manto); Wang *et al.*, *Mol. Cell Biol.* (2008) 28:6262-77 (leucemia linfocítica crónica (CLL)); y Tae *et al.*, *Nucleic Acids Res.* (2011) 39:5424-5438.

50 En algunas realizaciones, la inhibición de la PRMT5 por un compuesto proporcionado es útil para el tratamiento del cáncer de próstata y el cáncer pulmón, donde se ha demostrado la participación de la PRMT5. Véase, por ejemplo, Gu *et al.*, *PLoS One* 2012;7(8):e44033; Gu *et al.*, *Biochem. J.* (2012) 446:235-241. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para retrasar la aparición o retardar la progresión de los síntomas del cáncer, o mejorarlos. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra junto con otros compuestos, fármacos o terapias para el tratamiento del cáncer.

55 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente son útiles para el tratamiento de un cáncer, incluso, a modo no taxativo, del neuroma acústico, adenocarcinoma, cáncer de la glándula adrenal, cáncer anal, angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma), cáncer de apéndice, gammapatía monoclonal benigna, cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de la mama, carcinoma papilar de la mama, cáncer de mama, carcinoma medular de la mama), cáncer de cerebro (por ejemplo, meningioma; glioma, por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), cáncer de bronquios, tumor carcinoide, cáncer de cuello uterino (por ejemplo, adenocarcinoma

cervical), coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal), carcinoma epitelial, endotelioma, endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple), cáncer endometrial (por ejemplo, cáncer de útero, sarcoma de útero), cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de Barrett), sarcoma de Ewing, cáncer de ojo (por ejemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma), hipereosinofilia familiar, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago), tumor de estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de las células escamosas de la cabeza y el cuello), cáncer oral (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal (COCE), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo)), cánceres hematopoyéticos (por ejemplo, leucemia y leucemia linfocítica aguda (LLA) (por ejemplo, de células B y células T), leucemia mieloide aguda (AML) (por ejemplo, de células B y células T), leucemia mielocítica crónica (CML) (por ejemplo, de células B y células T) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, de células B y células T); linfomas, como el linfoma de Hodgkin (LH) (por ejemplo, de células B y células T) y el linfoma no Hodgkin (LNH) (por ejemplo, de células B, como linfoma difuso de células grandes (LDCG) (por ejemplo, el linfoma difuso de células grandes B (DLBCL)), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma de las células del manto (LCM), linfomas de la zona marginal de células B (por ejemplo, los linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), el linfoma nodal de la zona marginal de células B, el linfoma esplénico de la zona marginal de células B), linfoma primario mediastinal de células B, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmacítico (es decir, "la macroglobulinemia de Waldenström"), leucemia de células peludas (HCL), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores de células B y linfoma del sistema nervioso central primario (CNS), y NHL de células T, como linfoma linfoblástico de precursores de células T/leucemia, linfoma periférico de células T (PTCL) (por ejemplo, linfoma cutáneo de células T (LCCT) (por ejemplo, micosis fungoide y síndrome de Sézary), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma extranodal de células T citolíticas naturales, linfoma de células T asociado a enteropatía, linfoma subcutáneo de células T paniculítico, linfoma subcutáneo de células T paniculítico, linfoma anaplástico de células grandes); una mezcla de una o más de las leucemias/los linfomas descritos anteriormente; y mieloma múltiple (MM)), enfermedad de cadenas pesadas (por ejemplo, enfermedad de la cadena alfa, enfermedad de la cadena gamma, enfermedad de la cadena mu), hemangioblastoma, tumores miofibroblásticos inflamatorios, amiloidosis, cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), adenocarcinoma de pulmón, leiomioma (LMS), mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica), síndrome mielodisplásico (MDS), mesotelioma, trastorno mieloproliferativo (MPD) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE), metaplasia mieloide agnógena (AMM), también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica (CNL), síndrome hipereosinofílico (HES)), neuroblastoma, neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, Schwannomatosis), cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide), osteosarcoma, cáncer de ovario (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario), adenocarcinoma papilar, cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasia papilar mucinosa intraductal (IPMN), tumores de células de los islotes), cáncer de pene (por ejemplo, enfermedad de Paget del pene y el escroto), pinealoma, tumor neuroectodérmico primitivo (PNT), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata), cáncer rectal, rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula salival, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (SCC), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (BCC)), cáncer de intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice), sarcoma de tejidos blandos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma), carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario de testículo), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de la tiroides (PTC), cáncer medular tiroideo), cáncer de uretra, cáncer vaginal, y cáncer de vulva (por ejemplo, la enfermedad de Paget de la vulva).

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil en el tratamiento de un trastorno metabólico, como la diabetes u obesidad. Por ejemplo, sin estar ligada a ningún mecanismo en particular, se ha reconocido a la PRMT5 en la adipogénesis. La inhibición de la expresión PRMT5 en múltiples modelos de cultivo celular para la adipogénesis impidió la activación de genes adipogénicos, mientras que la sobreexpresión de PRMT5 aumento de la expresión génica y la diferenciación adipogénica. Véase, por ejemplo, LeBlanc *et al.*, *Mol Endocrinol.* (2012) 26:583-597. Asimismo, se ha demostrado que la adipogénesis desempeña un papel fundamental en la etiología y progresión de la diabetes y la obesidad. Véase, por ejemplo, Camp *et al.*, *Trends Mol Med.* (2002) 8:442-447. Así, en algunas realizaciones, la inhibición de la PRMT5 por un compuesto suministrado es útil en el tratamiento de la diabetes y/o la obesidad.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para retrasar la aparición o retardar la progresión de los síntomas de la diabetes, o mejorarlos. En algunas realizaciones, la diabetes es una diabetes Tipo 1. En algunas realizaciones, la diabetes es una diabetes Tipo 2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para retrasar la aparición o retardar la progresión de los síntomas de la obesidad, o mejorarlos. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para ayudar a un individuo a perder peso. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado podría usarse en combinación con otros compuestos, fármacos o terapias, como la

metformina o la insulina, para el tratamiento de la diabetes y/o la obesidad.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil en el tratamiento de un trastorno sanguíneo, por ejemplo, una hemoglobinopatía, como la enfermedad de células falciformes o β -talasemia. Por ejemplo, sin estar ligada a ningún mecanismo en particular, la PRMT5 es un represor conocido de la expresión del gen γ -globina, y el aumento de los niveles de γ -globina fetal (HbF) en la edad adulta se asocian con la mejoría sintomática en la enfermedad de células falciformes y β -talasemia. Véase, por ejemplo, Xu *et al.*, *Haematologica*. (2012) 97:1632-1640; Rank *et al.* *Blood*. (2010) 116:1585-1592. Así, en algunas realizaciones, la inhibición de la PRMT5 por un compuesto proporcionado es útil en el tratamiento de un trastorno sanguíneo, por ejemplo, una hemoglobinopatía, como la enfermedad de células falciformes o β -talasemia.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para retrasar la aparición o retardar la progresión de los síntomas de la enfermedad de células falciformes, o mejorarlos. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para retrasar la aparición o retardar la progresión de los síntomas de la β -talasemia, o mejorarlos. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado podría usarse en combinación con otros compuestos, fármacos o terapias, para el tratamiento de una hemoglobinopatía, como la enfermedad de células falciformes o β -talasemia.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Se informa que la PRMT5 activa la vía de señalización NF κ B a través de la metilación de p65. Se informa que la PRMT5 interactúa con el receptor de muerte 4 y el receptor de muerte 5, lo que contribuye a la activación del inhibidor o κ B quinasa (IKK) y el factor nuclear κ B (NF- κ B) inducida por TRAIL. Véase, *por ejemplo*, Tanaka *et al.*, *Mol. Cancer. Res.* (2009) 7:557-569.; Wei *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* (2013) 110:13516-21.

El término "enfermedad inflamatoria" se refiere a aquellas enfermedades, trastornos o afecciones, que se caracterizan por signos de dolor (dolor por la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor por la vasodilatación), enrojecimiento (rubor por la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo), hinchazón (tumor por el ingreso excesivo o la salida restringida de fluido) y/o pérdida de funciones (functio laesa, que puede ser total o parcial, temporaria o permanente). La inflamación adopta muchas formas e incluye, a modo no taxativo, inflamación aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plástica, productiva, prolifera, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante,

seroplástica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática, y/o ulcerosa.

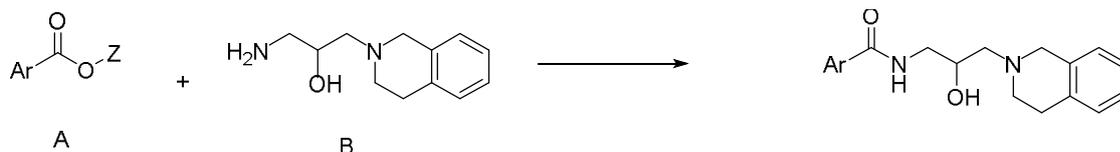
Las enfermedades inflamatorias ejemplares incluyen, a modo no taxativo, inflamación asociada con acné, anemia (por ejemplo, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune), asma, arteritis (por ejemplo, poliarteritis, arteritis temporal, periarteritis nodosa, arteritis de Takayasu), artritis (por ejemplo, artritis cristalina, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide y artritis de Reiter), espondilitis anquilosante, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes, alergias o reacciones alérgicas, aterosclerosis, bronquitis, bursitis, prostatitis crónica, conjuntivitis, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatomiositis, diverticulitis, diabetes (por ejemplo, la diabetes mellitus tipo I, la diabetes mellitus tipo 2), una afección de la piel (por ejemplo, psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), endometriosis, síndrome de Guillain-Barré, infección, cardiopatía isquémica, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, gingivitis, hipersensibilidad, dolor de cabeza (por ejemplo, dolores de cabeza por migraña, dolores de cabeza por tensión), íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis), púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa), trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desuso, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio intestinal (IBS)), lupus, esclerosis múltiple, morfea, miastenia gravis, isquemia de miocardio, síndrome nefrótico, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiositis, cirrosis biliar primaria, neuroinflamación asociada con trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer), prostatitis, inflamación crónica asociada con una lesión craneal por radiación, enfermedad pélvica inflamatoria, lesión por repercusión, enteritis regional, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, esclerosis sistémica progresiva, sarcoidosis, espondiloartropatías, síndrome de Sjogren, tiroiditis, rechazo de trasplantes, tendinitis, trauma o lesión (por ejemplo, congelamiento, irritantes químicos, toxinas, cicatrices, quemaduras, lesiones físicas), vasculitis, vitíligo y granulomatosis de Wegener.

En ciertas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria grave (por ejemplo, inflamación ocasionada por infección). En ciertas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria crónica (por ejemplo, afecciones ocasionadas por asma, artritis, y enfermedad inflamatoria intestinal). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de inflamaciones asociadas con trauma o mialgia no inflamatoria. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de inflamaciones asociadas con cáncer.

Las enfermedades autoinmunes ejemplares incluyen, a modo no taxativo, artritis (incluso, artritis reumatoidea, espondiloartropatías, artritis gotosa, enfermedades degenerativas de las articulaciones, como osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, espondilitis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias hemolíticas autoinmunes, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, amiloidosis, dolores agudos de hombro, psoriasis y artritis juvenil), asma, aterosclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendinitis, bursitis, afecciones de la piel (por ejemplo, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), enuresis, enfermedad eosinofílica, trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desuso, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome de inflamación intestinal (IBS)), y trastornos mejorados por un agente gastroprocinético (por ejemplo, íleo, íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis; enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE); esofagitis eosinofílica, gastroparesis, como gastroparesis diabética; intolerancias alimentarias y alergias a los alimentos y otros trastornos funcionales del intestino, como dispepsia no ulcerosa (NUD) y dolor torácico no cardíaco (NCCP, incluso costocondritis)).

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil en la reprogramación de células somáticas, como la reprogramación de células somáticas en células madres. Véase, *por ejemplo*, Nagamatsu *et al.*, *J Biol Chem.* (2011) 286:10641-10648. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil en el desarrollo de células germinales y, por lo tanto, se considera útil en las áreas de tecnología reproductiva y medicina regenerativa. Véase, *por ejemplo*, Ancelin *et al.*, *Nat. Cell. Biol.* (2006) 8:623-630.

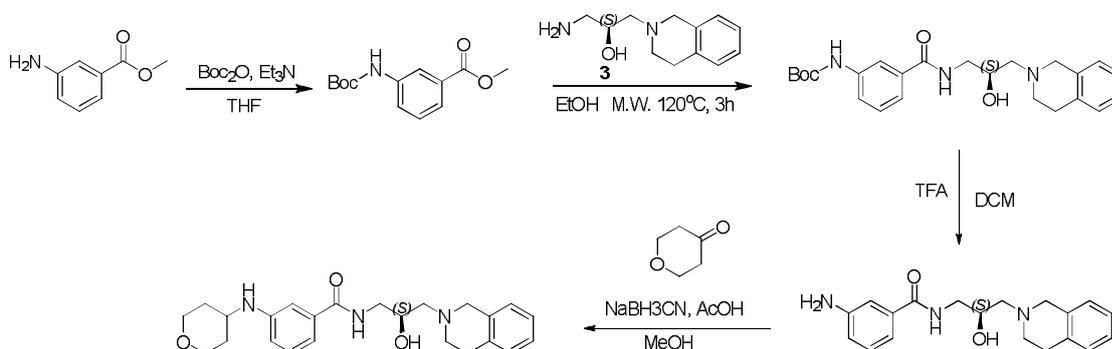
En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente se pueden preparar utilizando los métodos detallados en el Esquema 1. El Compuesto B se puede preparar mediante la apertura de anillo de un grupo epóxido quiral o racémico. Este amino alcohol intermediario puede formar una amida a través del mecanismo normal de reacción de amidas, usando un ácido carboxílico A, donde Z es hidrógeno, o a través de la aminación de un éster del intermediario A, cuando Z es un grupo alifático opcionalmente sustituido. El anillo de tetrahidroisoquinolina y/o el anillo A también pueden sustituirse antes o después de la reacción.



Esquema 1

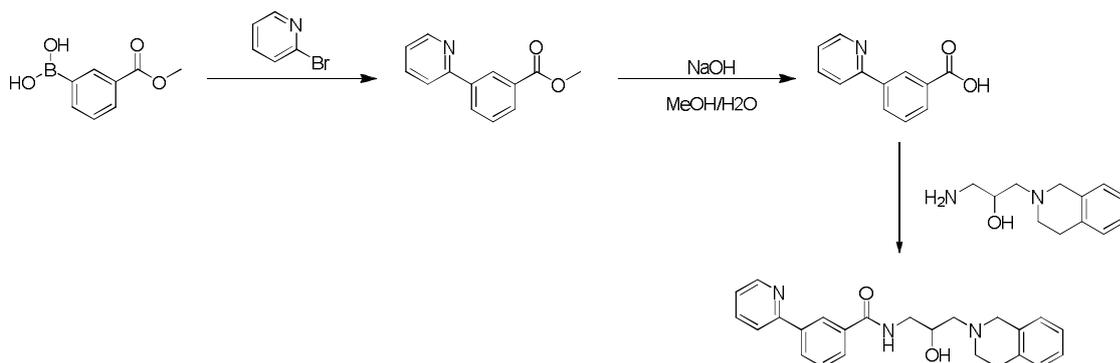
Se pueden realizar reacciones análogas para formar una unión carbamato o urea, usando métodos conocidos por los entendidos en la técnica.

En algunas realizaciones, dichas reacciones pueden usarse para proveer un intermediario clave para una mayor síntesis, como se muestra en el Esquema 2.



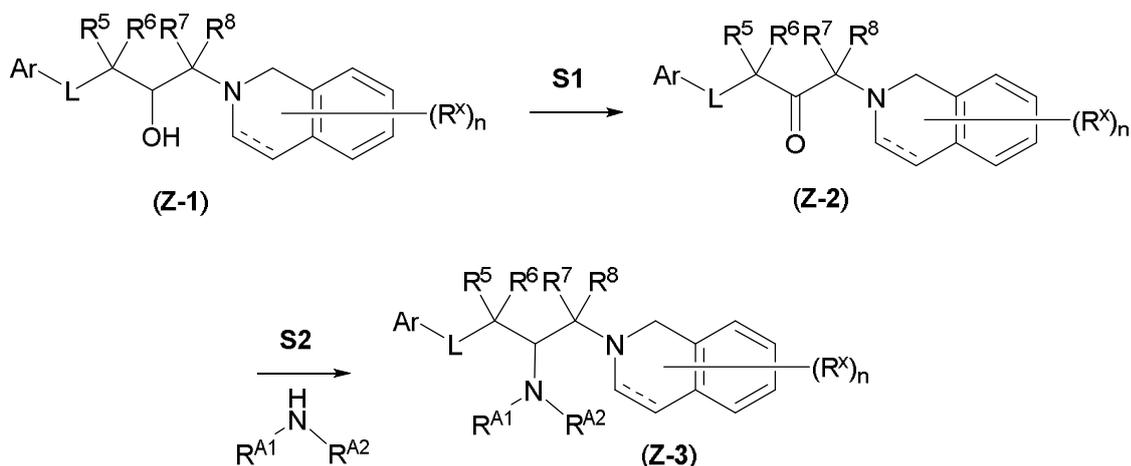
Esquema 2

En otras realizaciones, la etapa de reacción de una amida es la etapa sintética final, como se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos descritos en la presente, R^{12} o R^{13} es una amina. En la presente se proporciona un ejemplo no limitante de la secuencia sintética utilizada para preparar dichos análogos (véase, por ejemplo, el Esquema 4). En este ejemplo, un alcohol de fórmula (Z-1) se oxida en condiciones adecuadas S1 para afectar a la transformación en una cetona intermediaria de fórmula (Z-2). Una cetona de fórmula (Z-2) puede contactarse con una amina primaria o secundaria en condiciones adecuadas S2 para afectar a una aminación reductora que formaría un compuesto amina de fórmula (Z-3).



10 Esquema 4

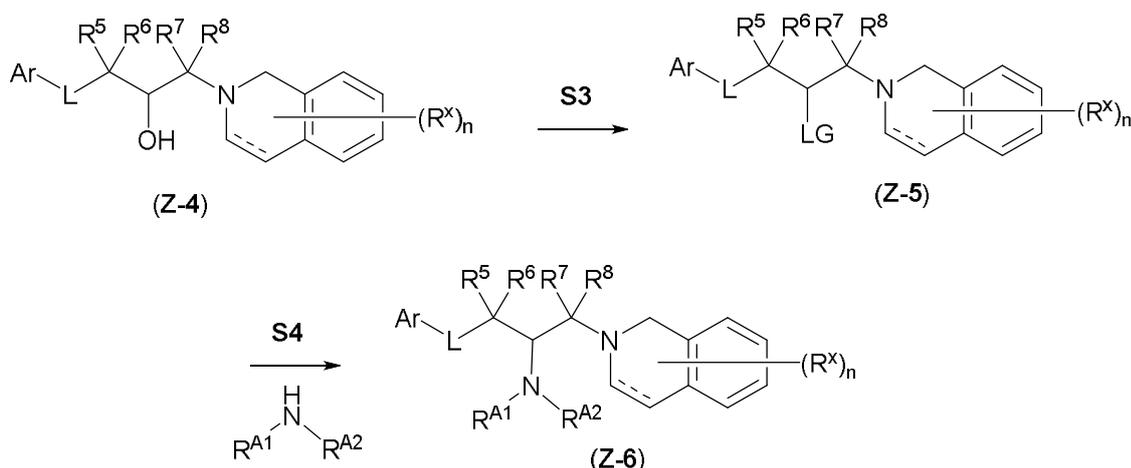
- 15 En algunas realizaciones, la reacción de oxidación S1 se lleva a cabo utilizando un oxidante estequiométrico. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico es clorocromato de piridinio. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico es dicromato de piridinio. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico es Dess Martin periodinano. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico se prepara *in situ*. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico se prepara *in situ*, usando un complejo trióxido de azufre-piridina y dimetilsulfóxido. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico se prepara *in situ*, usando cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico se prepara *in situ*, usando una carbodiimida y dimetilsulfóxido. En algunas realizaciones, el oxidante estequiométrico se prepara *in situ*, usando N-clorosuccinimida y sulfuro de dimetilo. En algunas realizaciones, la reacción de oxidación S1 es catalizada. En algunas reacciones, el catalizador es (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il) oxil. En algunas reacciones, el catalizador es un complejo de rutenio. En algunas reacciones, el catalizador es un complejo de rutenio. Véase Epstein *et al.*, *Chem. Rev.* (1967) 67(3):247-260 y B.M. Trost ed. "Comprehensive Organic Synthesis", (1991), Vol. 7, p 281-305 para encontrar más ejemplos de métodos y condiciones estándar de oxidación de alcohol.

- 25 En algunas realizaciones, tanto la etapa de oxidación S1 (Z-1) como la etapa de aminación reductiva S2 ocurren en un solo recipiente. En algunas realizaciones, tanto la etapa de oxidación S1 como la etapa de aminación reductiva S2 se realizan utilizando el mismo catalizador. En algunas reacciones, el catalizador es un complejo de rodio. En algunas reacciones, el catalizador es un complejo de rutenio. En algunas reacciones, el catalizador es un complejo de iridio.

- 30 En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva S2 se lleva a cabo utilizando un borohidruro. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva S2 se lleva a cabo utilizando borohidruro de sodio. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva S2 se lleva a cabo utilizando cianoborohidruro de sodio.

En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva **S2** se lleva a cabo utilizando triacetoxiborhidruro de sodio. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva **S2** se lleva a cabo utilizando un borano. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva **S2** se lleva a cabo utilizando hidruro de sililo. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva **S2** se lleva a cabo utilizando hidrógeno. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva **S2** se lleva a cabo en dos etapas, primero se pone en contacto una cetona de (**Z-2**) con una amina para formar una imina intermedia, y luego se reduce la imina intermedia en condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de Fórmula (**Z-3**). En algunas realizaciones, las condiciones de reacción **S2** comprenden la adición de un ácido prótico. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción **S2** comprenden la adición de un ácido aprótico. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción **S2** comprenden la formación *in situ* de un agente reductor. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción **S2** comprenden un catalizador. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción **S2** comprenden un catalizador, como un metal de transición. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción **S2** comprenden un catalizador, como paladio o níquel. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva **S2** es estereoselectiva. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductiva estereoselectiva **S2** se lleva a cabo en presencia de un catalizador quiral. Véase Gomez *et al.*, *Adv. Synth. Catal.* (2002) 344(10):1037-1057 y Abdel-Magid *et al.*, *J. Org. Chem.* (1996), 61:3849 para encontrar más ejemplos de métodos y condiciones estándar de aminaciones reductivas.

En la presente se describe una secuencia sintética no limitante que produce los análogos de amina mencionados anteriormente (véase el Esquema 5). La porción hidroxilo de un compuesto de Fórmula (**Z-4**) se puede transformar en un grupo saliente en condiciones suficientes **S3** para proporcionar un compuesto de Fórmula (**Z-5**). El grupo saliente de un compuesto de Fórmula (**Z-5**) puede ser desplazado con una amina en condiciones suficientes **S4** para producir un compuesto amino de fórmula (**Z-6**).



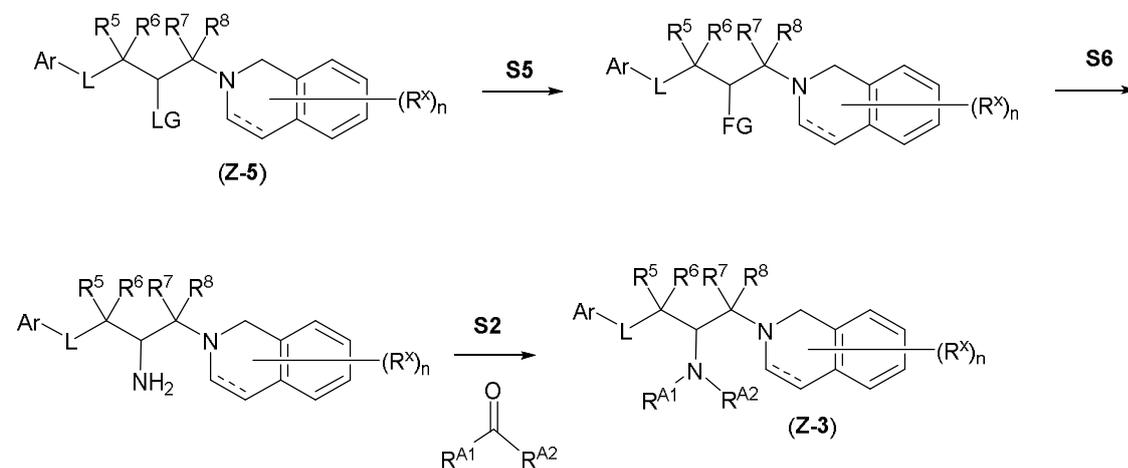
Esquema 5

En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es un haluro. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es bromo. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es yodo. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es un sulfonato de alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es un sulfonato de arilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es sulfonato de metilo. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es sulfonato de trifluorometano. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es sulfonato de tolueno. En algunas realizaciones, el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es sulfonato de nitrobenzono. En algunas realizaciones, cuando el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es haluro, las condiciones **S3** comprenden un haluro de fosforilo. En algunas realizaciones, cuando el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es haluro, las condiciones **S3** comprenden un haluro de sulfurilo. En algunas realizaciones, cuando el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es sulfonato las condiciones **S3** comprenden un haluro de sulfonilo. En algunas realizaciones, cuando el grupo saliente de Fórmula (**Z-5**) es sulfonato las condiciones **S3** comprenden un anhídrido de sulfonilo. Véase Lautens *et al.*, *Synthesis* (2011) 2:342-346 o Marcotullio *et al.*, *Synthesis* (2006) 16:2760-2766 para obtener más ejemplos de métodos y condiciones estándar de síntesis de ésteres de organohaluro o sulfonato.

En algunas realizaciones, las condiciones **S4** son neutrales. En algunas realizaciones, las condiciones **S4** comprenden la adición de una base. En ciertas realizaciones de condiciones **S4**, la base es orgánica o inorgánica. En ciertas realizaciones de condiciones **S4**, la base es inorgánica. En ciertas realizaciones de condiciones **S4**, la base es orgánica. En ciertas realizaciones de condiciones **S4**, la base es un acetato de metal, alcóxido, amida, amidina, carbonato, hidróxido, fenóxido, o fosfato. En ciertas realizaciones de condiciones **S4**, la base es sodio, potasio o carbonato de cesio. En ciertas realizaciones de condiciones **S4**, la base es sodio, potasio o bicarbonato de cesio. En ciertas realizaciones de condiciones **S4**, la base es 1,1,3,3-tetrametilguanidina, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano, 1,8-bis (dimetilamino) naftaleno, 1,8-diazabicycloundec-7- eno, amoníaco, diisopropilamina, imidazol, N,N-

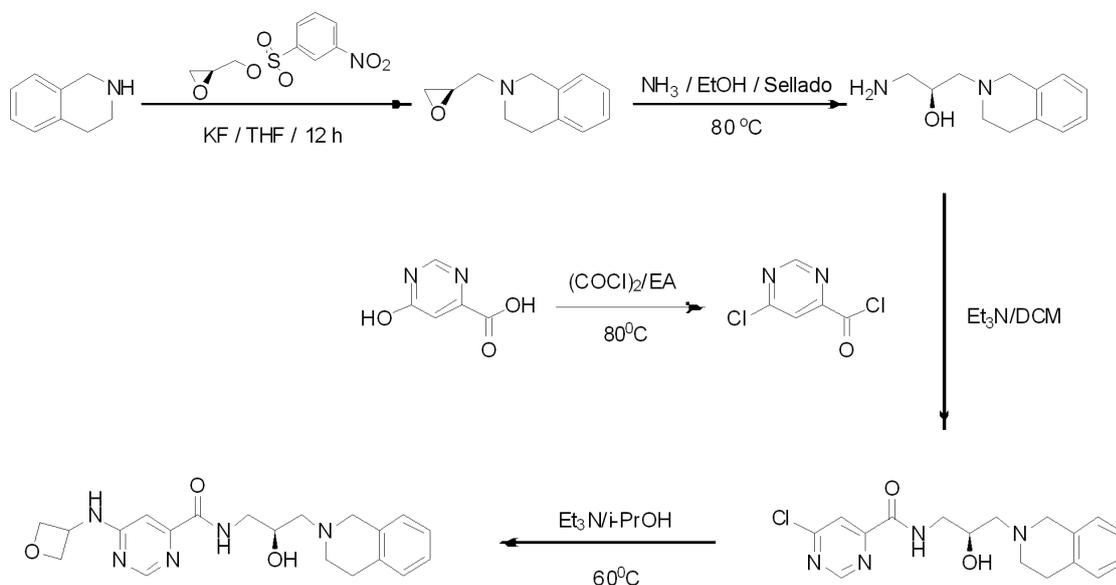
diisopropiletilamina, piperidina, piridina, pirrolidina, o trietilamina. En algunas realizaciones de condiciones **S4**, el solvente es un solvente prótico polar. En algunas realizaciones de condiciones **S4**, el solvente es un solvente aprótico polar. En algunas realizaciones de condiciones **S4**, la reacción se realiza en ausencia de un solvente. En algunas realizaciones, las condiciones **S4** comprenden un catalizador. En algunas reacciones, el catalizador es una sal de yoduro. En algunas realizaciones, tanto la etapa **S3** como la etapa de desplazamiento **S4** ocurren en un solo recipiente. En algunas realizaciones, la porción hidroxilo de un compuesto de Fórmula (**Z-4**) se convierte en un grupo saliente *in situ*. En algunas realizaciones, la porción hidroxilo de un compuesto de Fórmula (**Z-4**) se convierte en un grupo saliente *in situ*, usando un azodicarboxilato y un arilo o alquilo fosfina. Véase Salvatore *et. al*, *Tetrahedron* (2001) 57:7785-7811 para obtener ejemplos de métodos y condiciones estándar para la síntesis de amina a través de reacciones de alquilación.

En la presente se describe una ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente (véase el Esquema 6). En condiciones **S5**, **Z-5** reacciona con un derivado de un grupo funcional (FG), que puede luego convertirse en una amina primaria. Algunos ejemplos de dichas reacciones incluyen, a modo no taxativo, la formación de una azida (por ejemplo, azida de sodio, trimetilsilil azida, etc.) o ftalimida o derivados de amina protegidos de manera similar. En condiciones **S6**, el producto de **S5** puede reducirse a amina (por ejemplo, por hidrogenación catalítica o bajo condición Staudinger en presencia de PPh₃ (azida) o hidrazina (ftalimida)). La amina análoga objetivo puede combinarse a través de una aminación reductiva utilizando condiciones **S2** similares a aquellas descritas en el Esquema 4. Se puede realizar una modificación adicional de la porción Ar por medio de, por ejemplo, sustituciones aromáticas.



Esquema 6

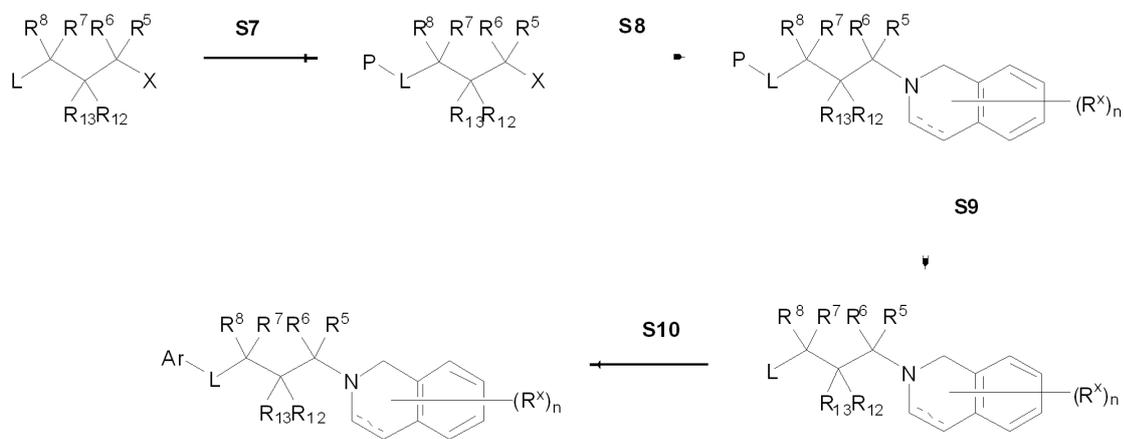
En el Esquema 7 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente.



Esquema 7

En el Esquema 9 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente. La porción tetrahydroisoquinolina o dihydroisoquinolina se acopla con una cadena de alqueno protegido por aminación o aminación reductora en condiciones **S8**. La desprotección del producto resultante, seguida de la reacción de acoplamiento de amida estándar (por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1) proporciona el análogo de amina objetivo. Se pueden realizar modificaciones adicionales en la porción Ar por medio de reacciones, como sustituciones aromáticas.

5



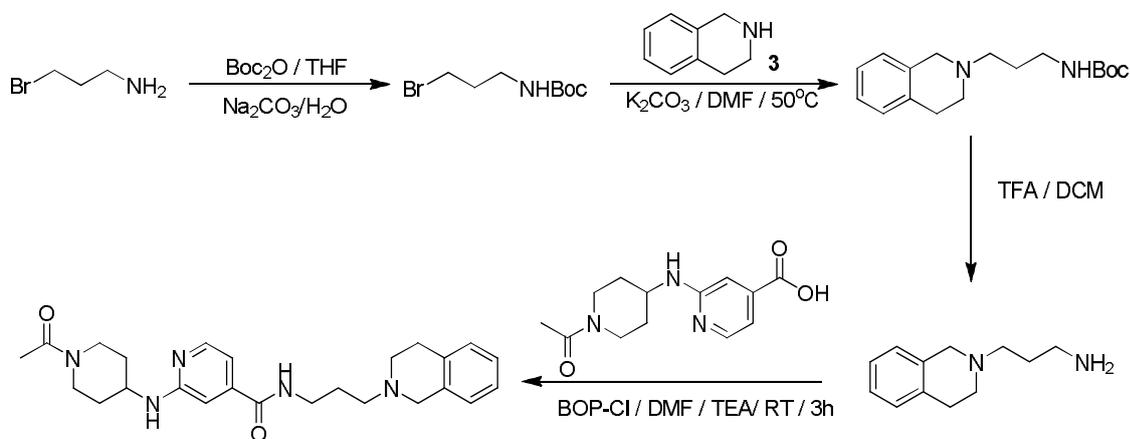
P= Grupo protector

Esquema

8

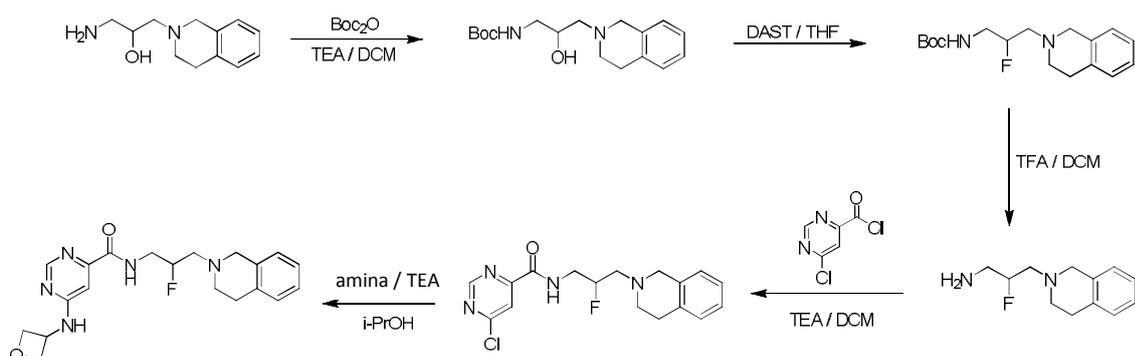
En el Esquema 9 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente.

10



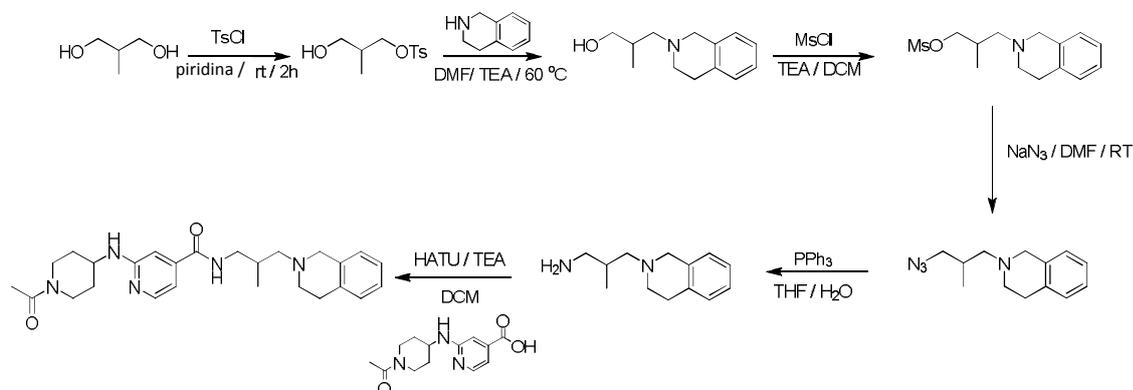
Esquema 9

En el Esquema 10 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente.



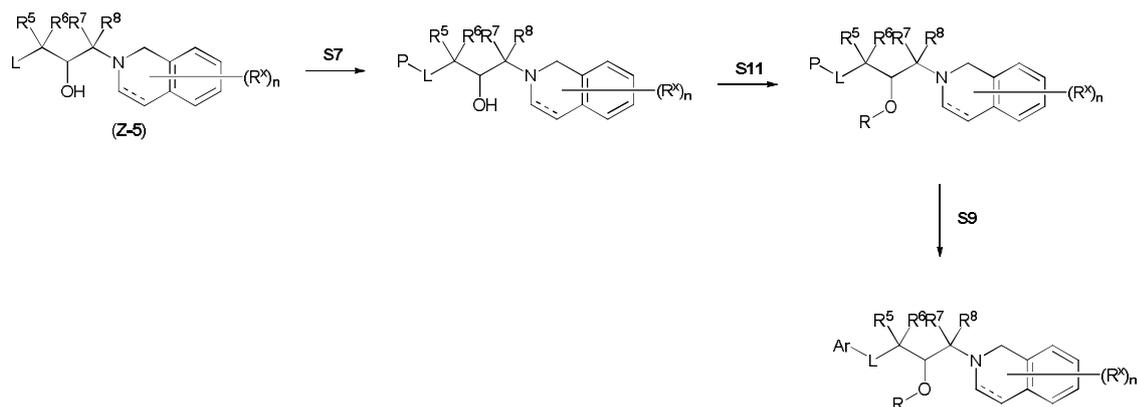
15 Esquema 10

En el Esquema 11 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente.



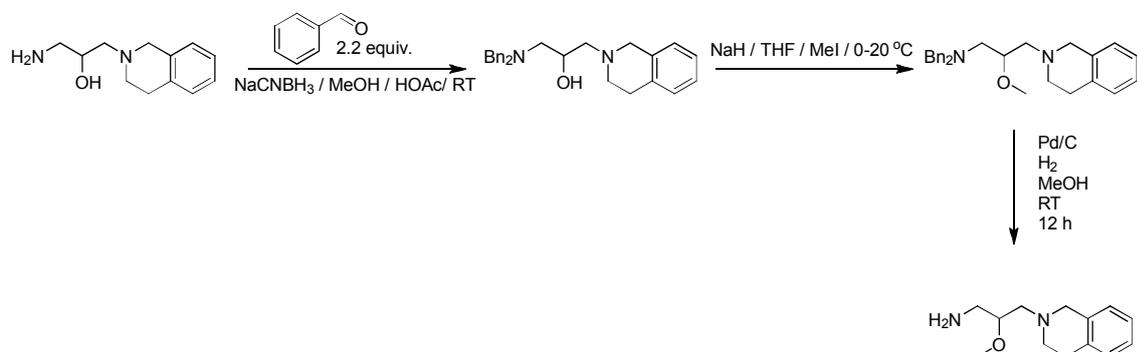
Esquema 11

- 5 En el Esquema 12 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente. Una porción tetrahydroisoquinolina o dihidroisoquinolina está protegida adecuadamente en el terminal L en condiciones **S7** y alquilada adicionalmente en condiciones **S11** (por ejemplo, alquilación estándar o condiciones de Mitsunobu) para proporcionar un análogo de amina objetivo.



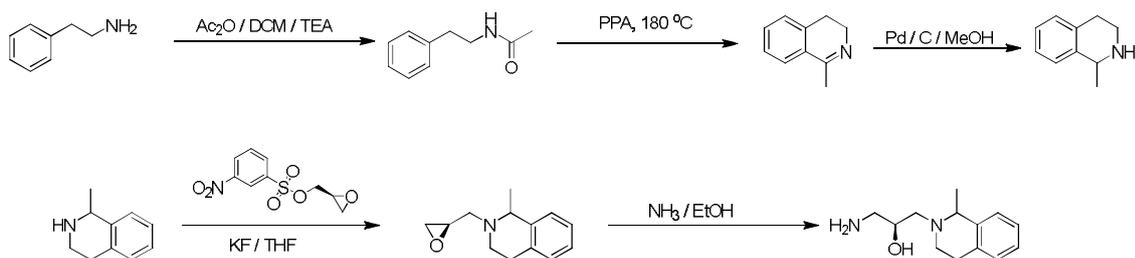
10 Esquema 12

En el Esquema 13 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente.

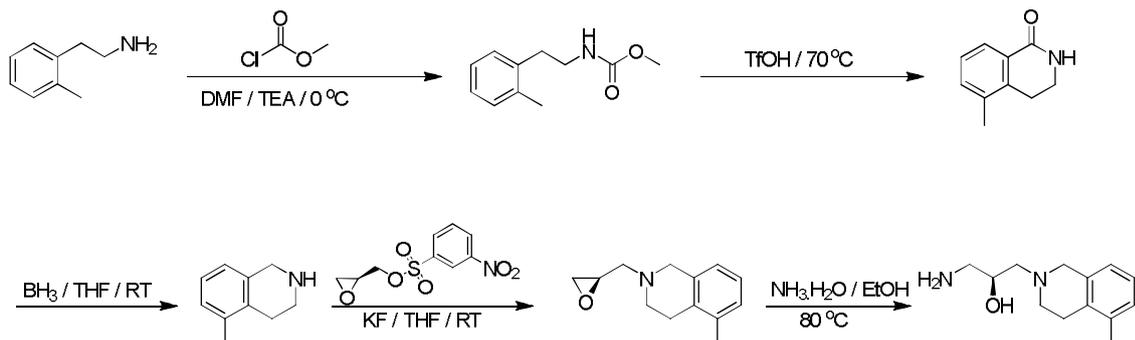


Esquema 13

- 15 En el Esquema 14 se muestra otra ruta sintética ejemplar que produce los análogos de amina mencionados anteriormente.



Esquema 14



Esquema 15

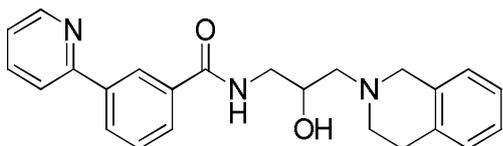
5 Ejemplos

Con el objetivo de facilitar la comprensión de la presente invención en su totalidad, se proporcionan los siguientes ejemplos. Se entenderá que estos ejemplos solo tienen propósitos ilustrativos no se deben interpretar de ninguna forma como limitantes de esta invención.

Métodos Sintéticos

10 **Compuesto 1**

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(piridin-2-il)benzamida

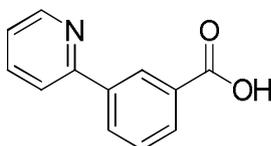


Etapas 1: 3-(piridin-2-il)benzoato de metilo



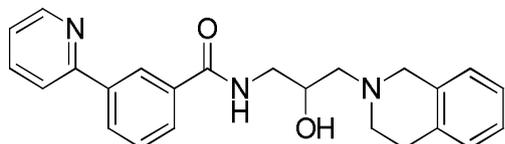
- 15 Una mezcla de ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (500 mg, 2.78 mmol), 2-bromopiridina (399 mg, 2.53 mmol), K_2CO_3 (1.0 g, 7.6 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg) en una solución mezcla de dioxano (10 mL) y H_2O (2.5 mL) se agitó a $120^\circ C$ durante 30min bajo calentamiento por microondas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (530 mg, Rendimiento: 90%) y este se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 214.1.

20 Etapas 2: ácido 3-(piridin-2-il) benzoico



5 A una solución de 3-(piridin-2-il)benzoato de metilo (300 mg, 1.40 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó NaOH acuoso (1 mL, 0.4M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 5~6 con HCl 2N. La solución se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto en bruto deseado (450 mg, Rendimiento 90%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 200.1(M+1).

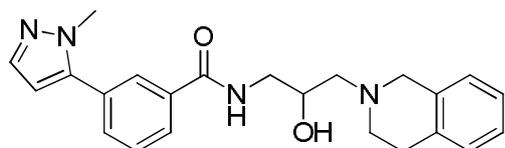
Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(piridin-2-il)benzamida



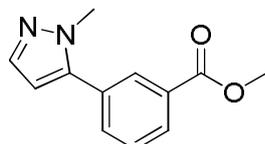
10 A una solución de ácido 3-(piridin-2-il)benzoico (200 mg, 1.00 mmol) en DCM (6 mL) se agregó EDCI (383 mg, 2.00 mmol), HOBt (270 mg, 2 mmol), Et₃N (303 mg, 3 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (206 mg, 1.00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto como la sal de formato (70 mg, Rendimiento 18%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.64 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (br.s, 1H), 3.57-3.56 (m, 4H), 3.36-3.16 (m, 4H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

Compuesto 2

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida

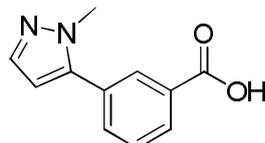


Etapa 1: 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo



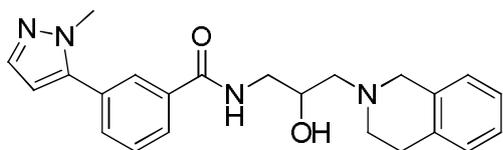
20 Una mezcla de ácido (3-(metoxycarbonil)fenil) borónico (270 mg, 1.5 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-pirazol (200 mg, 1.25 mmol), K₂CO₃ (518 mg, 3.75 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg) en una solución mezcla de dioxano (8 mL) y H₂O (2 mL) se agitó a 120°C durante 30min bajo calentamiento por microondas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (226 mg, Rendimiento 60%). Este se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 217.1.

Etapa 2: ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il) benzoico



30 A una solución de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (200 mg, 0.93 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó NaOH acuoso (1 mL, 0.4M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 5~6 con HCl 2N. La solución se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en bruto que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 203.1(M+1).

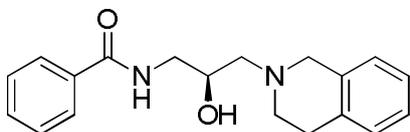
Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida



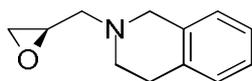
A una solución de ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoico (130 mg, 0.64 mmol) en DCM (6 mL) se agregó EDCI (245 mg, 1.28 mmol), HOBt (173 mg, 1.28 mmol), Et₃N (195 mg, 1.93 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (132 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h hasta que TLC indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x10 mL) y posteriormente las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (60 mg, Rendimiento 25%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.85-6.73 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (br.s, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.17-2.73 (m, 7H). LCMS (m/z): 391.2 (M+1).

10 **Compuesto 3**

(S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)benzamida

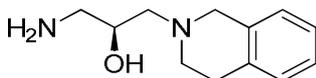


Etapas 1: (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



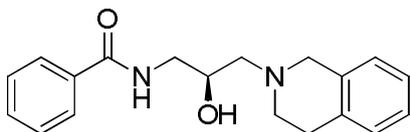
A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1g, 7.52mmol) en MeOH (40 mL) se agregó K₂CO₃ (5.19 g, 37.6mmol) bajo 0°C. Después de agitarse durante 30 minutos, oxirano de (R)-2-(clorometilo) (0.692g, 7.52 mmol) se agregó a la reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante la noche antes de filtrar y lavar el sólido con MeOH. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante separación de columna para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (70% de pureza). Este producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 190.1(M+1).

Etapas 2: (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol



A una solución de (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (200 mg, 5.2 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó NH₄OH (600 mg, 35.2 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 207.1(M+1).

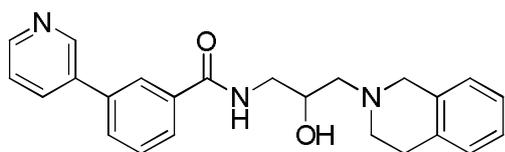
Etapas 3: (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)benzamida



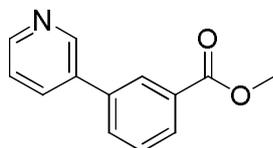
Una solución de (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (200 mg, 0.97mmol), ácido benzoico (122.5 mg, 1.07 mmol), HATU (387.6mg, 1.02 mmol) y TEA (196.1 mg, 1.94 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2h hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa y separación SFC para proporcionar el compuesto deseado (55 mg, Rendimiento 18%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD): 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.99-6.89 (m, 4H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H). LCMS (m/z): 311.1(M+1).

Compuesto 8

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(piridin-3-il)benzamida

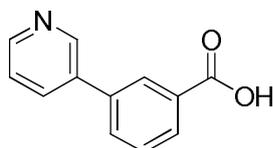


Etapa 1: 3-(piridin-3-il)benzoato de metilo



5 Una mezcla de ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (600 mg, 3.33 mmol), 3-bromopiridina (479 mg, 3.0 mmol), K_2CO_3 (1.2 g, 9.0 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) en una solución de dioxano (10 mL) y H_2O (2.5 mL) se agitó a $120^\circ C$ durante 30 minutos con calentamiento por microondas bajo N_2 . El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado y se utilizó directamente en la siguiente etapa. (630 mg Rendimiento 90%).

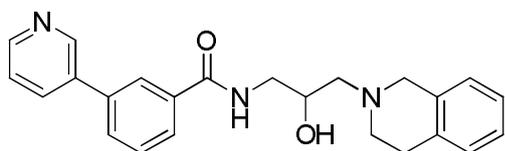
Etapa 2: ácido 3-(piridin-3-il) benzoico



10 A una solución de 3-(piridin-3-il)benzoato de metilo (450 mg, 2.1 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución acuosa de NaOH (1.5 mL, 0.4M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua y se ajustó el pH a 5-6 con HCl 2N. La extracción se ejecutó utilizando EtOAc con la capa orgánica secada y concentrada para proporcionar el producto deseado que se utilizó sin purificación adicional (600 mg, Rendimiento 90%). LCMS (m/z): 200.1 (M+1).

15

Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(piridin-3-il)benzamida

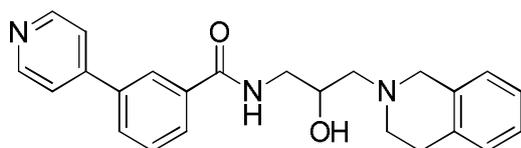


20 A una solución de ácido 3-(piridin-3-il) benzoico (150 mg, 0.75 mmol) en DCM (6 mL) se agregó EDCI (215 mg, 1.10 mmol), HOBT (148 mg, 1.10 mmol), Et_3N (228 mg, 2.25 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (185 mg, 0.90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La solución de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró, se secó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título deseado (110 mg, Rendimiento 34%). 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 4H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 2H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

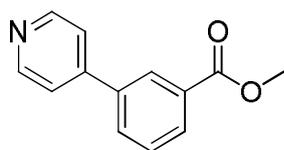
25

Compuesto 9

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(piridin-4-il)benzamida

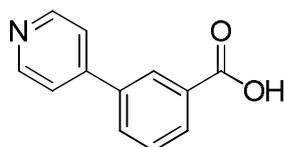


Etapa 1: 3-(piridin-4-il)benzoato de metilo



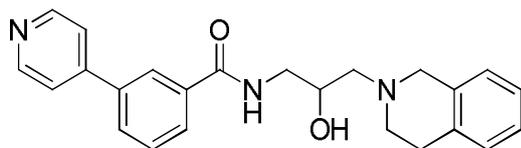
5 Una mezcla de ácido 3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (600 mg, 3.33 mmol), 4-bromopiridina (583.5 mg, 3.0 mmol), K_2CO_3 (1.2 g, 9.0 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) en una solución de dioxano (10 mL) y H_2O (2.5 mL) se agitó a $120^\circ C$ durante 30min con calentamiento por microondas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (630 mg Rendimiento 90%).

Etapa 2: ácido 3-(piridin-4-il)benzoico



10 A una solución de 3-(piridin-4-il)benzoato de metilo (450 mg, 2.1 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución acuosa de NaOH (1.5 mL, 0.4M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La solución de reacción se concentró, el residuo se disolvió luego en agua y se ajustó el pH a 5~6 con el HCl 2N. Después de la extracción con EtOAc, las capas orgánicas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (600 mg, Rendimiento 90%). LCMS (m/z): 200.1 (M+1).

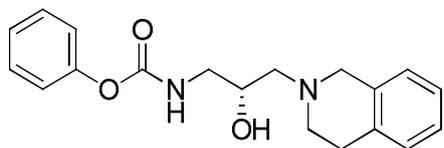
Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(piridin-4-il)benzamida



15 A una solución de ácido 3-(piridin-4-il)benzoico (300 mg, 1.5 mmol) en DCM (6 mL) se agregó EDCI (430 mg, 2.20 mmol), HOBT (296 mg, 2.20 mmol), Et_3N (556 mg, 4.50 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (370 mg, 1.80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h, posteriormente la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título (230 mg, Rendimiento 40%). 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.54 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.64 (dd $J=4.0$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 4H), 4.13 (br.s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 2H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

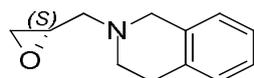
Compuesto 11

(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)carbamato de (R)-fenilo



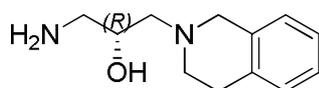
25

Etapa 1:(S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



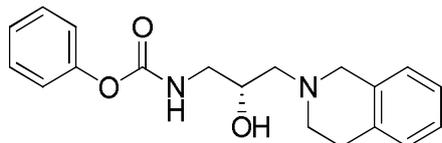
30 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5g, 7.52mmol) en THF(100 mL) se agregó KF (8.57 g, 150.4mmol) a $0^\circ C$. 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (10.7g, 41.4 mmol) se agregó a la reacción en 1h. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con THF. La solución se concentró y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (11.3 g Rendimiento 80%). LCMS (m/z): 190.1 (M+1).

Etapa 2: (R)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol



- 5 A una solución de (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2.2g,0.012 mol) en EtOH (30 mL), NH₃ se insufló a la solución bajo -78°C. La mezcla de reacción se selló y calentó a 80°C durante 3h. Después de LCMS indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se concentró y el producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2.2 g, Rendimiento 90%). LCMS (m/z): 207.1 (M+1).

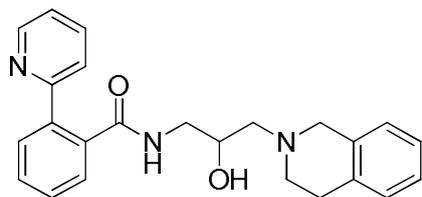
Etapas 3: (3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)carbamato de (R)-fenilo



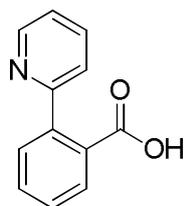
- 10 A la solución agitada de (R)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (200 mg, 0.97 mmol) en 15 mL DCM seco se agregó TEA (1 mL) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo carbonocloruro de fenilo (151.3mg, 1.02 mmol) en DCM(10 mL) a la reacción durante 20 minutos y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua, se extrajo con DCM, la capa orgánica se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto como una sal de formato (125 mg, Rendimiento 40%). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.35 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.48 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.27-3.10 (m, 6H). LCMS (m/z): 327.2 (M+1).

15 **Compuesto 12**

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-(piridin-2-il)benzamida

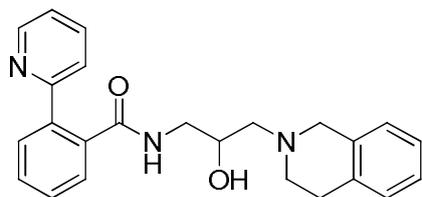


Etapas 1: ácido 2-(piridin-2-il)benzoico



- 20 Una mezcla de ácido 2-boronobenzoico (400 mg, 2.4 mmol), 2-bromopiridina (416 mg, 2.6 mmol), K₂CO₃ (994 mg, 7.2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) en dioxano (8 mL) y H₂O (2 mL) se agitó a 125 °C durante 30 min. bajo calentamiento por microondas bajo N₂. El catalizador se filtró, y el filtrado se acidificó con HCl 2N hasta un pH de 5~6. La solución se concentró, y el residuo se disolvió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (205 mg, Rendimiento 42.9%). LCMS (m/z): 200.0 (M+1).
- 25

Etapas 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-(piridin-2-il) benzamida

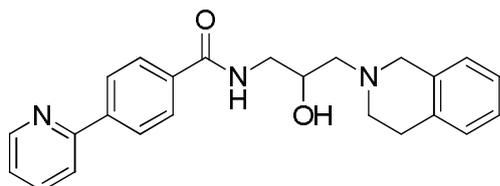


A una solución de ácido 2-(piridin-2-il)benzoico (150 mg, 0.75 mmol) en DCM (6 mL) se agregó EDCI (215 mg, 1.1 mmol), HOBT (148 mg, 1.1 mmol), Et₃N (228 mg, 2.25 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol

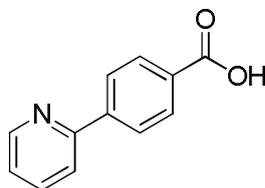
(185 mg, 0.9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (80 mg, Rendimiento 27.5%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.60-8.53 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.05-6.98 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.73-3.63 (s, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 4H), 2.56 (s, 2H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

Compuesto 13

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-(piridin-2-il)benzamida

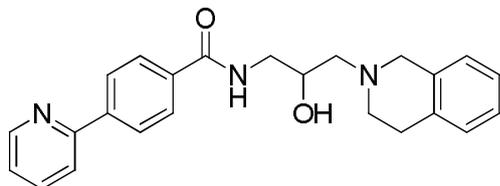


Etapa 1: ácido 4-(piridin-2-il)benzoico



Una mezcla de ácido 4-boronobenzoico (200 mg, 1.2 mmol), 2-bromopiridina (208 mg, 1.3 mmol), K₂CO₃ (497 mg, 3.6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg) en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se agitó a 125 °C durante 30 min con calentamiento por microondas bajo N₂. El catalizador se filtró, y el filtrado se acidificó con HCl 2N hasta un pH de 5-6. La solución se concentró, y el residuo se disolvió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (100 mg, Rendimiento 41.8%). LCMS (m/z): 200.1 (M+1).

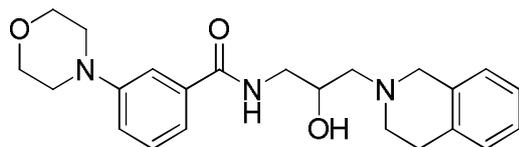
Etapa 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-(piridin-2-il)benzamida



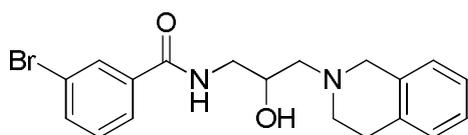
A una solución de ácido 4-(piridin-2-il)benzoico (100 mg, 0.5 mmol) en DCM (5 mL) se agregó EDCI (144 mg, 0.75 mmol), HOBT (101 mg, 0.75 mmol), Et₃N (152 mg, 1.5 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (103 mg, 0.5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg, Rendimiento 15.5%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.70-8.60 (m, 1H), 8.01-7.84 (m, 6H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.16-6.99 (m, 4H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.62-3.46 (m, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.78-2.65 (m, 2H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

Compuesto 14

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-morfolinobenzamida

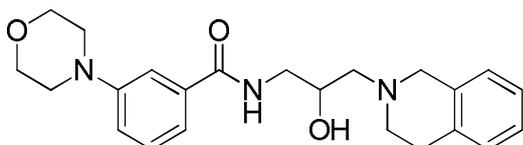


Etapa 1: 3-bromo-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)benzamida



- 5 A una solución de ácido 3-bromobenzoico (200 mg, 1.0 mmol) en DCM (8 mL) se agregó Et₃N (303 mg, 3.0 mmol), EDCI (383 mg, 2.0 mmol), HOBt (270 mg, 2.0 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (247 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (300 mg, Rendimiento 77%). LCMS (m/z): 390.1 (M+1).

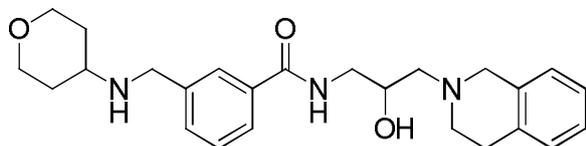
Etapa 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-morfolinobenzamida



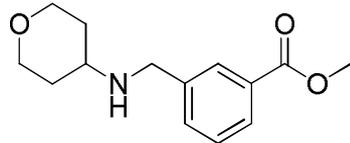
- 10 Una mezcla de 3-bromo-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) benzamida (200 mg, 0.51 mmol), morfolina (44 mg, 0.51 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.05 mmol), BINAP (62 mg, 0.1 mmol) y NaOtBu (73 mg, 0.77 mmol) en tolueno (6 mL) se agitó a reflujo durante 16 h bajo N₂. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EA y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, Rendimiento 7.5%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.48 (brs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.86 (dd, J=5.1, 4.8 Hz, 4H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 4H), 3.14-2.97 (m, 4H). LCMS (m/z): 396.2 (M+1).

Compuesto 15

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)benzamida

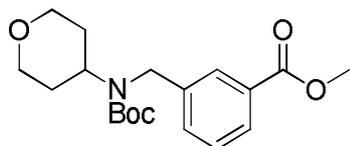


- 20 **Etapa 1: 3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)benzoato de metilo**

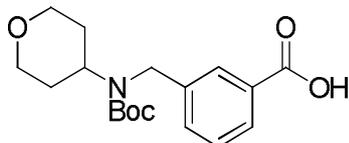


- 25 A una solución de 3-formilbenzoato de metilo (492 mg, 3.0 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó tetrahydro-2H-piran-4-amina (303 mg, 3.0 mmol) y AcOH (0.05 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. NaBH₃CN (945 mg, 15.0 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto del título (500 mg, Rendimiento 67%). LCMS (m/z): 250.1 (M+1).

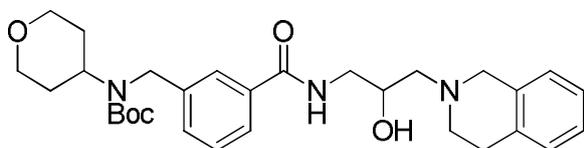
Etapa 2: 3-(((terc-butoxicarbonil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-metil)benzoato de metilo



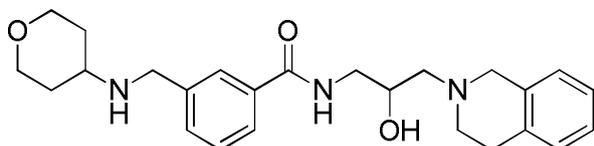
- 30 A una solución de 3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)benzoato de metilo (400 mg, 1.6 mmol) en una solución mezcla de THF (10 mL) y H₂O (1 mL) se agregó Boc₂O (418 mg, 1.9 mmol) y Et₃N (243 mg, 2.4 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró para eliminar THF, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (550 mg, 98%). LCMS (m/z): 350.1 (M+1).

Etapa 3: ácido 3-(((terc-butoxicarbonil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)benzoico

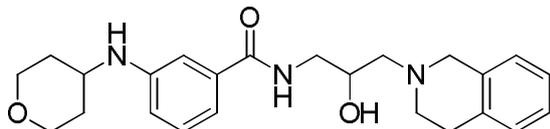
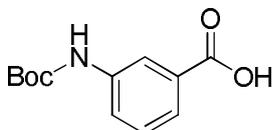
5 A una solución de 3-(((terc-butoxicarbonil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)benzoato de metilo (550 mg, 1.57 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución acuosa de NaOH (2.0 mL, 40% p/p). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 5~6 con HCl 2N y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto deseado (300 mg, Rendimiento 57%). LCMS (m/z): 336.1 (M+1).

Etapa 4: 3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil) carbamoil)encil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo

10 A una solución de ácido 3-(((terc-butoxicarbonil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)benzoico (300 mg, 0.89 mmol) en DCM (8 mL) se agregó EDCI (257 mg, 1.34 mmol), HOBt (181 mg, 1.34 mmol), Et₃N (270 mg, 2.67 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (183 mg, 0.89 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto del título (350 mg, Rendimiento 65%). LCMS (m/z): 524.3 (M+1).

Etapa 5: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)benzamida

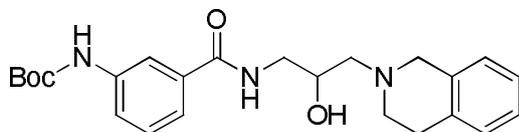
20 A una solución de 3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)carbamoi)encil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (450 mg, en bruto) en DCM (6 mL) se agregó TFA (6 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título (200 mg, 54.9%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.08 (s, 1H), 8.00-7.89 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.15 (m, 4H), 4.75-4.47 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (dd, J=11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.98-3.70 (brs, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.32-3.06 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H). LCMS (m/z): 424.2 (M+1).

Compuesto 16**N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida****Etapa 1: ácido 3-(((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico**

30 A una solución de ácido 3-aminobenzoico (1.37 g, 10 mmol) en una solución mezcla de THF (20 mL) y H₂O (2 mL) se agregó Boc₂O (2.18 g, 10 mmol) y Et₃N (1.52 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró para

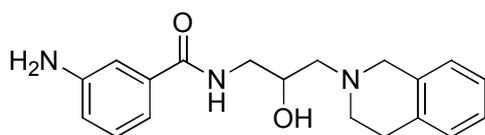
proporcionar el producto del título (2.3 g, Rendimiento 97%). LCMS (m/z): 260.0 (M+23).

Etapa 2: (3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)carbamoil)fenil)carbamato de terc-butilo



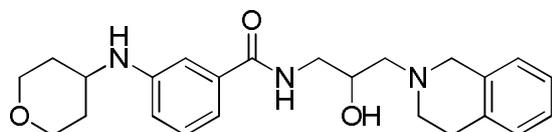
5 A una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico (2.5 g, 10.5 mmol) en DCM (25 mL) se agregó EDCI (3.0 g, 15.7 mmol), HOBT (2.1 g, 15.7 mmol), Et₃N (2.1 g, 21 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (2.2 g, 10.5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con agua, se extrajo con DCM y la capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (3.2 g, Rendimiento 71%). LCMS (m/z): 426.3 (M+1).

Etapa 3: 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)benzamida



10 A una solución de (3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)carbamoil)fenil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1.18 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua, pH se ajustó a 7~7.5 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto del título (360 mg, Rendimiento 94%). El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 326.2 (M+1).

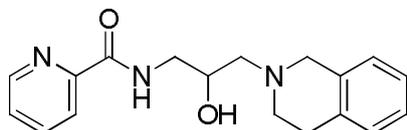
Etapa 4: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



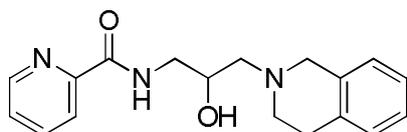
20 A una solución de 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)benzamida (325 mg, 1.0 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (88 mg, 1.0 mmol) y AcOH (0.05 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. NaBH₃CN (630 mg, 10.0 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua, se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (200 mg, Rendimiento 48.9%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.44 (brs, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.63-3.40 (m, 7H), 3.31-3.07 (m, 4H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H). LCMS (m/z): 410.2 (M+1).

Compuesto 17

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)picolinamida



Etapa 1: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)picolinamida

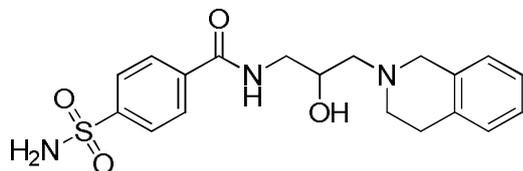


30 A una solución de ácido picolínico (100 mg, 0.81 mmol) en DCM (10 mL), se agregó EDCI (187 mg, 0.97 mmol) y HOBT (132 mg, 0.98 mmol), que se agitó a 25 °C durante 0.5 h antes de agregar 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (167 mg, 0.81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (68

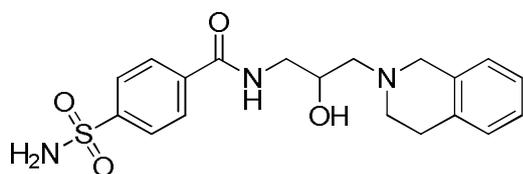
mg, Rendimiento 26.9%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.61 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.49 (brs, 1H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.56 (dd, $J=5.1, 6.8$ Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 3H), 3.66-3.47 (m, 4H), 3.31-3.12 (m, 4H). LCMS (m/z): 312.1 (M+1).

Compuesto 21

5 N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-sulfamoilbenzamida



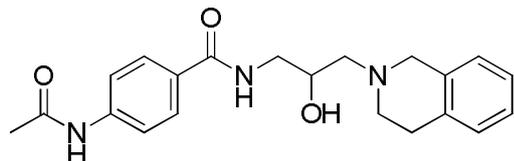
Etapas 1: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-sulfamoilbenzamida



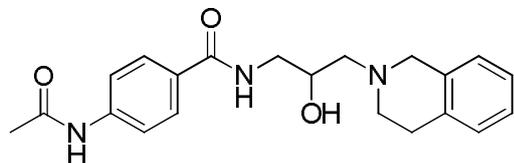
Una solución de ácido 4-sulfamoilbenzoico (88.4 mg, 0.44 mmol), HATU (182.4 mg, 0.48 mmol) y TEA (48.48 mg, 0.48 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 22 °C durante 10 min. 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (100 mg, 0.48 mmol) se agregó y la solución se agitó a 22 °C durante otras 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (49.5 mg, Rendimiento 29%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.92 (s, 4H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H). LCMS (m/z): 390.1 (M+1).

Compuesto 23

4-acetamido-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)benzamida



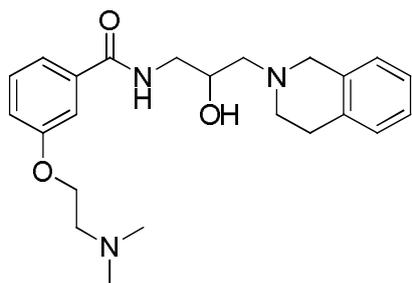
20 Etapas 1: 4-acetamido-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)benzamida



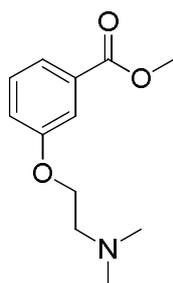
Una solución de ácido 4-acetamidobenzoico (100 mg, 0.56 mmol), HATU (234 mg, 0.62 mmol) y TEA (63 mg, 0.62 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 22 °C durante 10 min. Se agregó 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (116 mg, 0.56 mmol) y la solución se agitó a 22 °C durante otras 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se agitaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (48.5 mg, Rendimiento 24%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.16 (s, 3H). LCMS (m/z): 368.1 (M+1).

30 Compuesto 28

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzamida

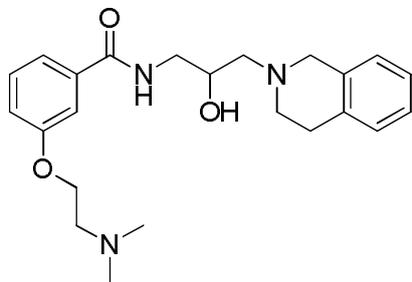


Etapas 1: 3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzoato de metilo



- 5 A una mezcla agitada de 3-hidroxibenzoato de metilo (200 mg, 1.32 mmol), y K_2CO_3 (169 mg, 1.58 mmol) en MeCN (50 mL) se agregó 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (137 mg, 1.58 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (300 mg, Rendimiento 98%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.61-7.53 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.05 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.69 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). LCMS (m/z): 224.2 (M+1).

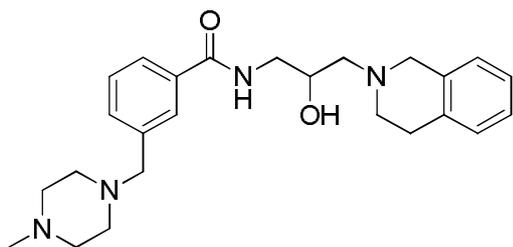
10 **Etapas 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzamida**



- 15 Una mezcla de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzoato de metilo en bruto (300 mg, 1.34 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (332 mg, 1.61 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (34 mg, Rendimiento 6.4 %). 1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.43-7.42 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 4H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.75 (brs, 2H), 3.59-3.42 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.37 (s, 6H). LCMS (m/z): 398.1 (M+1).

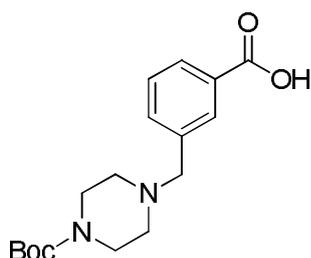
Compuesto 30

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida



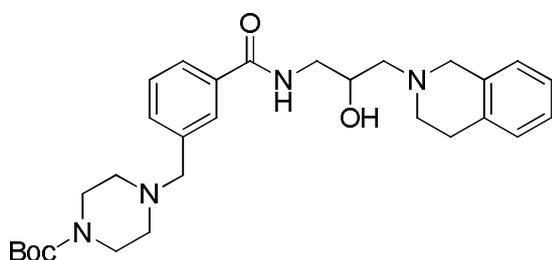
20

Etapas 1: ácido 3-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)benzoico



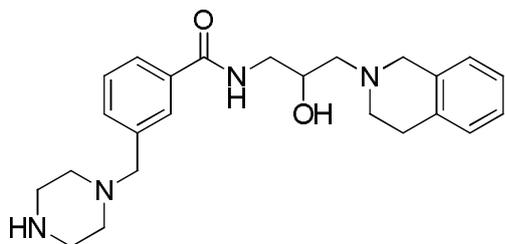
La solución de ácido 3-formilbenzoico (300 mg, 1.83 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 1.83 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 27 °C durante 1 h. Posteriormente, se agregó NaBH₃CN (138 mg, 2.19 mmol) a la solución y se agitó a 27 °C durante 6 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante columna para proporcionar el producto del título (320 mg, Rendimiento 50%). LCMS (m/z): 321.2 (M+1).

Etapa 2: 4-(3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) carbamoil)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



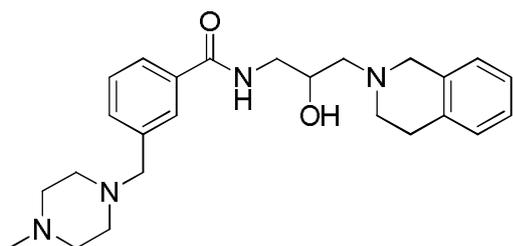
La solución de ácido 3-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.31 mmol) y HATU (119 mg, 0.31 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 28 °C durante 30 min. Posteriormente, 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (64.4 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (48.4 mg, 0.38 mmol) se agregó y la solución resultante se agitó a 28 °C durante 16 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar El producto del título en bruto (150 mg, Rendimiento 94%). LCMS (m/z): 509.2 (M+1).

Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(piperazin-1- ilmetil)benzamida



La solución de 4-(3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2- hidroxiopropil)carbamoil)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0.314 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a 27 °C durante 16 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título (89 mg, Rendimiento 69.0%). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 7.66-7.56 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.11 (quin, J=5.9 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 8H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.56-2.32 (m, 4H). LCMS (m/z): 409.2 (M+1).

Etapa 4: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((4-metil piperazin-1-il)metil)benzamida

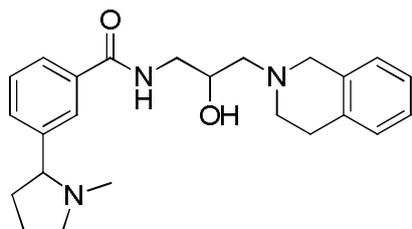


La solución de N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(piperazin-1-ilmetil)benzamida (78 mg, 0.19 mmol) y solución HCHO (0.5 mL) en MeOH (10 mL) se agitó a 27 °C durante 1 h. Posteriormente, NaBH₃CN (14.5

mg, 0.23 mmol) se agregó a la solución y se agitó a 27 °C durante 4 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (14.1 mg, Rendimiento 17.5%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.13 (quin, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.63-3.44 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.62-2.30 (m, 7H), 2.28 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 423.2 (M+1).

Compuesto 34

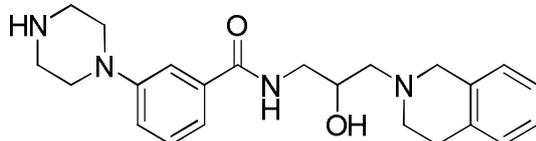
N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(1-metilpirrolidin-2-il) benzamida



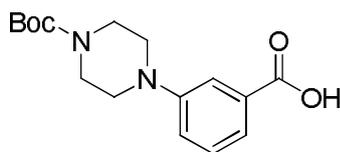
A una solución de N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(pirrolidin-2-il)benzamida (20 mg, 0.13 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó HCHO (1 mL) y AcOH (0.05 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min momento en el que se agregó NaBH₃CN (200 mg, 3.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (8.5 mg, Rendimiento 16.8%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.80 (brs, 1H), 7.67 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 2H). LCMS (*m/z*): 394.1 (M+1).

Compuesto 35

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(piperazin-1-il)benzamida

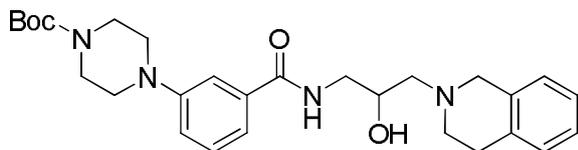


Etapa 1: ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)benzoico



La mezcla de 3-bromobenzoato de etilo (500 mg, 2.33 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (433 mg, 2.33 mmol) y NaOtBu (268 mg, 2.78 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.034 mmol) y Xantfos (20 mg, 0.034 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) se calentó hasta 110 °C durante 10 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió en agua, la solución se ajustó hasta un pH de = 5, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa (300 mg, Rendimiento 42.2%). LCMS (*m/z*): 307.1 (M+1).

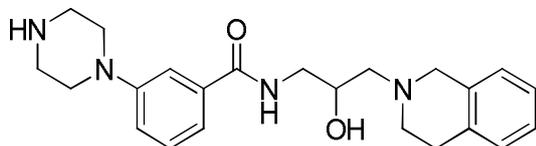
Etapa 2: 4-(3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil carbamoil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



La solución de ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)benzoico (300 mg, 1.0 mmol) y HATU (381 mg, 1.0 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 30 min. Posteriormente, se agregó 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (200 mg, 1.0 mmol) y DIPEA (259 mg, 2.00 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C

durante 16 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (140 mg, Rendimiento 28.8%). LCMS (m/z): 495.2 (M+1).

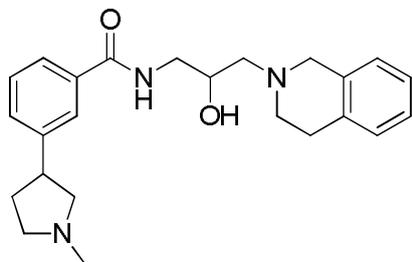
Etapas 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(piperazin-1-il)benzamida



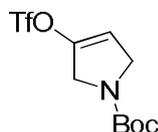
- 5 A una solución de 4-(3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi propilcarbamoil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0.28 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL). La solución resultante se agitó a 27 °C durante 4 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título (64.0 mg, Rendimiento 57%). ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.47-7.38 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 4H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.13 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.98-2.83 (m, 4H), 2.75-2.62 (m, 2H). LCMS (m/z): 395.2 (M+1).
- 10

Compuesto 38

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida

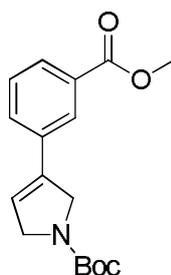


Etapas 1: 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 27.0 mmol) en THF (50 ml) se agregó lentamente a una solución agitada de NaHMDS (1M THF, 32.4 ml, 32.4 mmol) a -78 °C. Después de 10 min, se agregó lentamente una solución de N-fenil-O-(((trifluorometil)sulfonyl)-N-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)hidroxilamina (10.6 g, 29.7 mmol) en THF (50 ml). Se agitó a -78°C durante 30 min y el baño de enfriamiento se eliminó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se desactivó con NaHCO₃ sat., y se extrajo con MTBE. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico 5%, NaOH 1M, H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, Rendimiento 17.4%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.77 (s, 1H), 4.14 - 4.30 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).
- 20

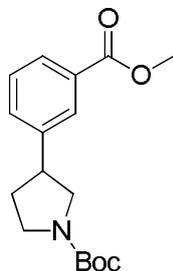
Etapas 2: 3-(3-(metoxicarbonil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 A una solución de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.95 mmol) en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (298 mg, 1.13 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0.09 mmol) y K₂CO₃ (392 mg, 2.84 mmol) a 27 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. El catalizador se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (213 mg, Rendimiento 74.2%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03
- 30

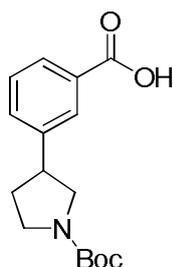
(d, $J=19.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=15.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 6.22 (dt, $J=16.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 4.24-4.38 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 3H), 1.51 (d, $J=7.9$ Hz, 9H).

Etapas 3: 3-(3-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



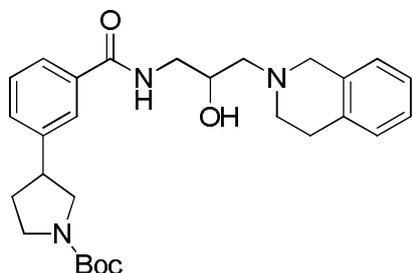
- 5 A una solución de 3-(3-(metoxicarbonil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (213 mg, 0.7 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó Pd/C (20 mg). La mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C bajo atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (210 mg, Rendimiento 98.1%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.88-7.97 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.90 (m, 1H), 3.53-3.72 (m, 1H), 3.25-3.47 (m, 3H), 2.29 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 2.01 (quin, $J=10.2$ Hz, 1H), 1.42-1.55 (m, 10H).

Etapas 4: ácido 3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)benzoico



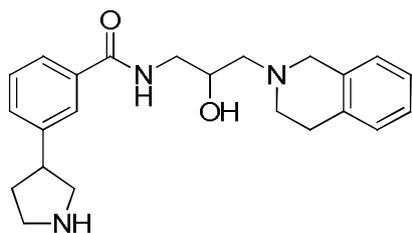
- 15 A una solución de 3-(3-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0.7 mmol) en EtOH (4 ml) se agregó una solución de NaOH (56 mg, 1.4 mmol) en H₂O (1 ml) a 29 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 29 °C. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. La capa de agua se trató con HCl 2N hasta llegar a pH = 3, se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (200 mg, Rendimiento 98.0%).

20 **Etapas 5: 3-(3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)carbamoil) fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**



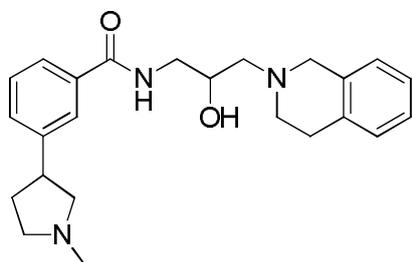
- 25 A una solución de ácido 3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)benzoico (200 mg, 0.69 mmol) en DMF (4 ml) se agregó TEA (208 mg, 2.06 mmol), HOBt (139 mg, 1.03 mmol), EDCI (197 mg, 1.03 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (170 mg, 0.82 mmol) a 33 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 31 °C. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (300 mg, Rendimiento 92 %).

Etapas 6: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-(pirrolidin-3-il) benzamida



- 5 A una solución de 3-(3-((3-(3, 4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) carbamoil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.83 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a 29 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 29 °C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (79.1 mg, Rendimiento 25.0%). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.75-7.93 (m, 2H), 7.45-7.62 (m, 2H), 7.17-7.37 (m, 4H), 4.45-4.74 (m, 2H), 4.40 (dd, $J=6.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.71-4.04 (m, 2H), 3.49-3.70 (m, 5H), 3.35-3.49 (m, 3H), 3.08-3.32 (m, 3H), 2.52 (qd, $J=6.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.09-2.27 (m, 1H). LCMS (m/z): 380.2 (M+1).

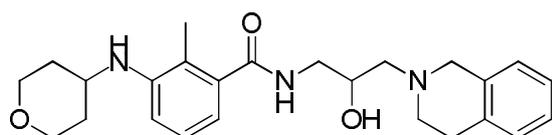
Etapas 7: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida



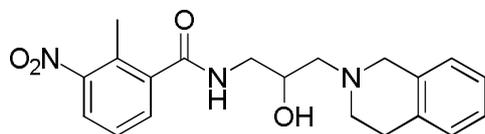
- 10 A una solución de N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(pirrolidin-3-il)benzamida (200 mg, 0.53 mmol) en MeOH (4 ml) se agregó HCHO (31.9 mg, 1.05 mmol) y NaBH_3CN (66.1 mg, 1.05 mmol) a 29 °C. A la mezcla se agregó AcOH (0.5 ml) a 29 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (29.6 mg, Rendimiento 14.3%). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.52 (brs, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 1H),
15 4.36 (s, 3 H), 3.78 (brs, 2H), 3.46-3.67 (m, 6H), 3.41 (brs, 1H), 3.07-3.19 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 1H). LCMS (m/z): 394.2 (M+1).

Compuesto 40

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

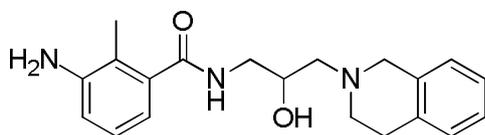


- 20 **Etapas 1: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-metil-3-nitrobenzamida**



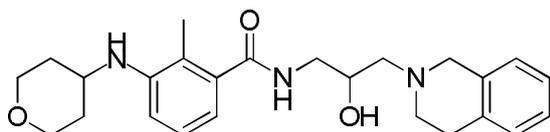
- 25 A una solución de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (1.0 g, 5.5 mmol) en DCM (20 mL) se agregó EDCI (1.58 g, 8.25 mmol), HOBT (1.11 g, 8.25 mmol), Et_3N (1.11 g, 11.0 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (1.36 g, 6.6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (1.6 g, 78.8%). LCMS (m/z): 370.2 (M+1).

Etapas 2: 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida



- 5 A una solución de N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-metil-3-nitrobenzamida (1.6 g, 4.3 mmol) en EtOH (15 mL) y H₂O (15 mL) se agregó polvo de Fe (1.45 g, 25.8 mmol) y NH₄Cl (1.38 g, 25.8 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para eliminar EtOH. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto deseado (1.4 g, Rendimiento 95.9%). El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 340.1 (M+H).

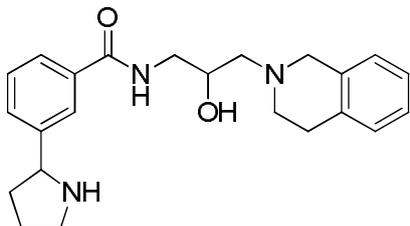
Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



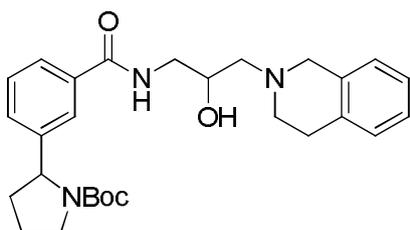
- 10 A una solución de 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-metilbenzamida (200 mg, 0.59 mmol) en MeOH (8 mL) se agregó AcOH (0.05 mL) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (118 mg, 1.18 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó NaBH₃CN (186 mg, 2.95 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (24 mg, Rendimiento 9.6%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.33 (brs, 1H), 3.99 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.66-3.43 (m, 7H), 3.38-3.16 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H). LCMS (m/z): 424.2 (M+1).

Compuesto 42

- 20 **N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(pirrolidin-2-il)benzamida**

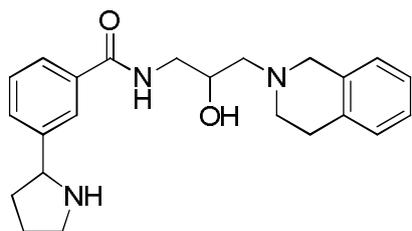


Etapa 1: 2-(3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)carbamoil) fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 Una mezcla de compuesto ácido 3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)benzoico (100 mg, 0.34 mmol), 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (70 mg, 0.34 mmol), BOPCl (100 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (1 mL) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa (150 mg, Rendimiento 93%). LCMS (m/z): 480.2 (M+1).

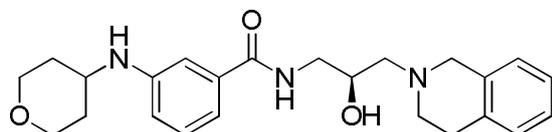
- 30 **Etapa 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(pirrolidin-2-il) benzamida**



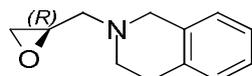
- 5 A una solución de 2-(3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)carbamoi)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.11 mmol) en EA (10 mL) se agregó HCl (1M in EA, 4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (39.4 mg, Rendimiento 52%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.80 (brs, 1H), 7.66 (d, *J* = 7. Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H), 4.05-4.24 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.87-2.05 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 1H). LCMS (*m/z*): 380.2 (M+1).

Compuesto 44

- 10 (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

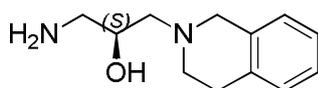


Etapa 1: (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



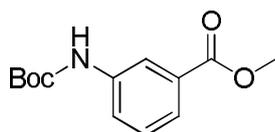
- 15 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (10g, 0.15mol) en THF (100 mL) a 0 °C se agregó KF (22 g, 0.3 mmol). Después de 1 h, se agregó (S)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenzenosulfonato (21.4g, 0.17 mmol) y la solución resultante se agitó a 22 °C durante 16 h. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con THF. La solución se concentró y el compuesto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (15 g, Rendimiento 53%). LCMS (*m/z*): 190.1 (M+1).

Etapa 2: (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol



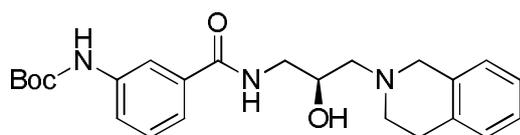
- 20 A una solución de (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (15g, 0.08 mol) en EtOH (100 mL) a -78 °C se insufló lentamente con NH₃ (g). La mezcla de reacción se selló y calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (15 g, Rendimiento 92%). LCMS (*m/z*): 207.1 (M+1).

- 25 Etapa 3: 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoato de metilo



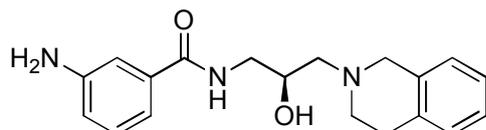
- 30 A una solución de 3-aminobenzoato de metilo (2.0 g, 13.2 mmol) en THF (20 mL) se agregó Et₃N (2.67 g, 26.4 mmol) y Boc₂O (3.16 g, 14.5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró para eliminar THF, y el residuo se lavó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (1.6 g, Rendimiento 48.5%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.12 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.37-7.33 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 251.1 (M+1).

Etapa 4: (3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) carbamoi) fenil)carbamato de (S)-terc-butilo



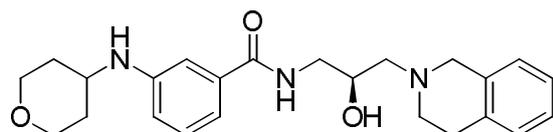
5 Una mezcla de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoato de metilo (500 mg, 2 mmol) y (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (618 mg, 3 mmol) en EtOH (1 mL) se calentó a 120 °C durante 3 h en un reactor de microondas bajo N₂. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (500 mg, Rendimiento 58.8%). LCMS (m/z): 426.2 (M+1).

Etapa 5: (S)-3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) benzamida



10 A una solución de (S)-terc-butil-(3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)carbamoil)fenil)carbamato (500 mg, 1.18 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (8 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró para proporcionar El producto del título en bruto que se usó sin purificación adicional (400 mg). LCMS (m/z): 326.2 (M+1).

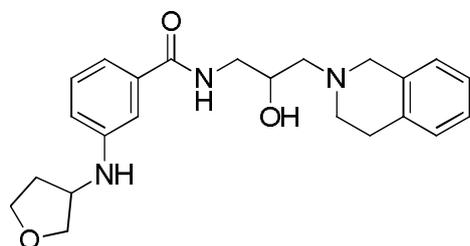
Etapa 6: (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



15 A una solución de (S)-3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)benzamida (400 mg, 1.23 mmol) en MeOH (8 mL) se agregó AcOH (0.05 mL) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (123 mg, 1.23 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. NaBH₃CN (387 mg, 6.15 mmol) se agregó y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se lavó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (160 mg, Rendimiento 31.8%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.94-7.76 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.52-4.28 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.28-3.02 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 2H). LCMS (m/z): 410.2 (M+1).

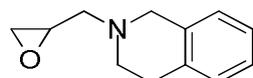
Compuesto 45

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)benzamida



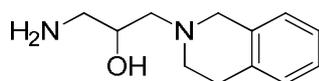
25

Etapa 1: 2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



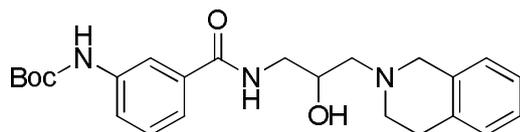
30 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (15g, 0.11mol) en MeCN (100 mL) se agregó K₂CO₃ (30.7 g, 0.23 mol) a 0 °C. 2-(bromometil)oxirano (17g, 0.12 mol) se agregó a la reacción después de 1 h. La solución se agitó a 22 °C durante 16 h momento en el que los sólidos se filtraron y se lavaron con MeCN. La solución se concentró y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (17 g, Rendimiento 78%). LCMS (m/z): 190.1 (M+1).

Etapa 2: 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol



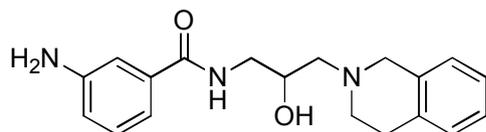
5 A una solución de 2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (17g, 0.09 mol) en EtOH (300 mL) a -78 °C se insufló lentamente con NH₃ (g). La mezcla de reacción se selló y calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (18 g, Rendimiento 96%). LCMS (m/z): 207.1 (M+1).

Etapas 3: (3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)carbamoyl)fenil)carbamato de terc-butilo



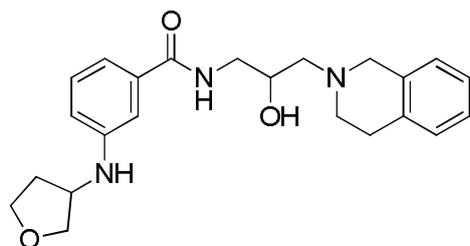
10 A una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico (2.5 g, 10.5 mmol) en DCM (25 mL) se agregó EDCI (3.0 g, 15.7 mmol), HOBT (2.1 g, 15.7 mmol), Et₃N (2.1 g, 21 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (2.2 g, 10.5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (3.2 g, 71%). LCMS (m/z): 426.3 (M+1).

Etapas 5: 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)benzamida



15 A una solución de (3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)carbamoyl)fenil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1.18 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua, el pH se ajustó a 7~7.5 con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (450 mg). LCMS (m/z): 326.2 (M+1).

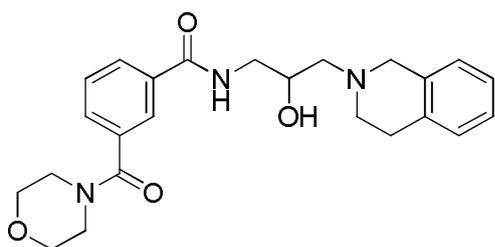
20 **Etapas 6: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((tetrahidrofurán-3-il)amino)benzamida**



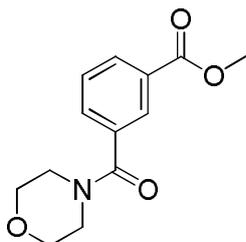
25 A una solución de 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)benzamida (100 mg, 0.31 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó AcOH (0.05 mL) y dihidrofurán-3(2H)-ona (27 mg, 0.31 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h. Se agregó NaBH₃CN (98 mg, 1.55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se lavó con agua, se extrajo con EA, la capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (22 mg, Rendimiento 18.0%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.14-6.95 (m, 7H), 6.80-6.71 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H). LCMS (m/z): 396.2 (M+1).

30 **Compuesto 46**

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(morfolina-4-carbonil)benzamida

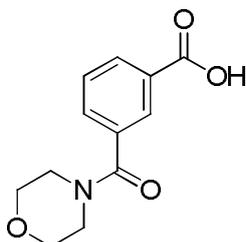


Etapa 1: 3-(morfolina-4-carbonil)benzoato de metilo



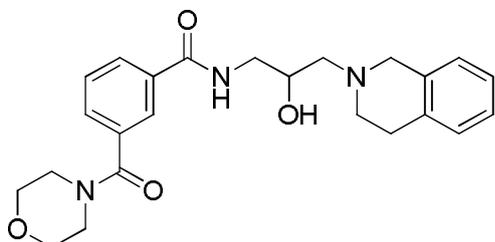
5 A una solución de ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (200 mg, 1.11 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron morfolina (200 mg, 2.30 mmol) y TEA (300 mg, 2.96 mmol) y la solución resultante se agitó durante 10 min a 20 °C. A la mezcla se agregó HATU (500 mg, 1.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto del título (250 mg, Rendimiento 90.5 %). LCMS (m/z): 250.1 (M+1).

Etapa 2: ácido 3-(morfolina-4-carbonil)benzoico



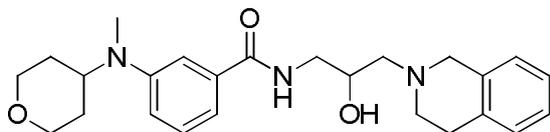
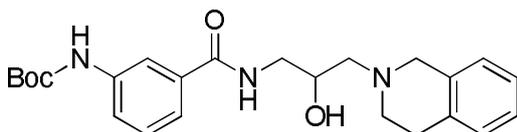
10 A una solución de metil-3-(morfolina-4-carbonil)benzoato de metilo (300 mg, 1.11 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se agregó LiOH (100 mg, 2.38 mmol) a 20 °C. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 h bajo N₂. La solución resultante se concentró al vacío y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 4 con HCl 2N y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró a sequedad y se obtuvo el producto del título que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional (250 mg, Rendimiento 96 %). LCMS (m/z): 236.2 (M+1).

Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(morfolina-4-carbonil)benzamida

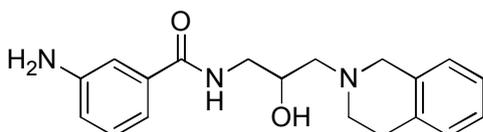


20 A una solución de ácido 3-(morfolina-4-carbonil)benzoico (300 mg en bruto, 0.48 mmol) en MeCN (5 mL) se agregó 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-propan-2-ol (100 mg, 0.49 mmol), y TEA (250 mg, 2.48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 10 min. BOPCI (120 mg, 0.49 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15.2 mg, Rendimiento 7.5%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.85-7.94 (m, 2H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 1H), 4.14 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.54-3.68 (m, 3H), 3.47 (dd, J=6.8, 13.6 Hz, 3H), 2.80-2.98 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 2H). LCMS (m/z): 424.2 (M+1).

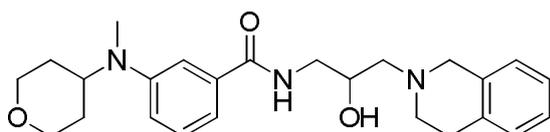
Compuesto 49

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida**Etapa 1. terc-butil-3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) carbamoil)fenil)carbamato**

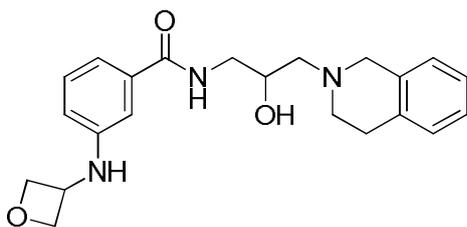
5 A una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico (2.5 g, 10.5 mmol) en DCM (25 mL) se agregó EDCI (3.0 g, 15.7 mmol), HOBt (2.1 g, 15.7 mmol), Et₃N (2.1 g, 21 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (2.2 g, 10.5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (3.2 g, Rendimiento 71%). LCMS (m/z): 426.3 (M+1).

10 Etapa 2. 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) benzamida

15 A una solución de 3-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)carbamoil)fenil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1.18 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua, el pH se ajustó a 7~7.5 con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (450 mg, en bruto). LCMS (m/z): 326.2 (M+1).

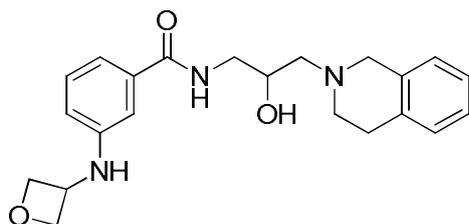
Etapa 3. N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(metil (tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

20 A una solución de N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) -3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (300 mg, 0.73 mmol) en MeOH (6 mL) se agregó AcOH (0.05 mL) y HCHO (548 mg, 7.3 mmol, 40% p/p). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. NaBH₃CN (276 mg, 4.38 mmol) se agregó y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró, el residuo se lavó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (105 mg, Rendimiento 33.9%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.37-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.17-6.97 (m, 6H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.99-2.79 (m, 7H), 2.75-2.58 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H). LCMS (m/z): 424.1 (M+1).

Compuesto 50**N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(oxetan-3-ilamino)benzamida**

30

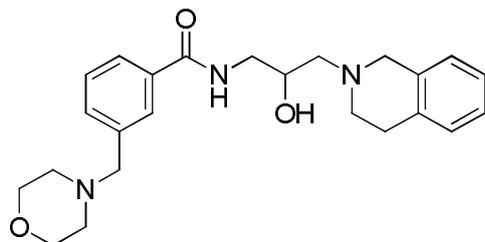
Etapa 1: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(oxetan-3-ilamino)benzamida



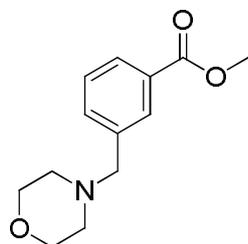
- 5 A una solución de 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)benzamida (100 mg, 0.31 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó AcOH (0.05 mL) y oxetan-3-ona (22 mg, 0.31 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h. Se agregó NaBH₃CN (98 mg, 1.55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró, el residuo se lavó con agua, se extrajo con EA, la capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (17 mg, Rendimiento 14.4%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.17-6.97 (m, 6H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.72-6.62 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 4H), 2.73-2.58 (m, 2H). LCMS (m/z): 382.2 (M+1).

10 **Compuesto 51**

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-(morfolinometil)benzamida

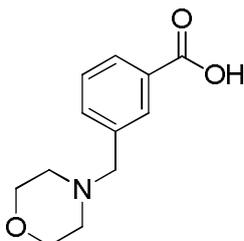


Etapa 1: 3-(morfolinometil)benzoato de metilo

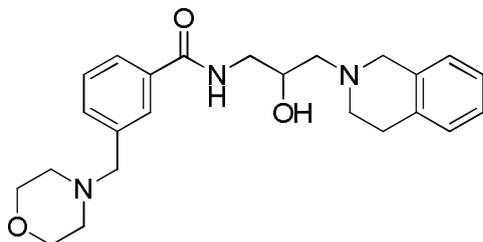


- 15 A una solución de 3-formilbenzoato de metilo (100 mg, 0.61 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó morfolina (100 mg, 1.15 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 20 °C. A la mezcla se agregó NaBH₃CN (100 mg, 1.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20 °C. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (130g, Rendimiento 90.9%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.98-8.05 (m, 1H), 7.92 (td, J=1.4, 7.7 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.37-7.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.41-2.49 (m, 4H).

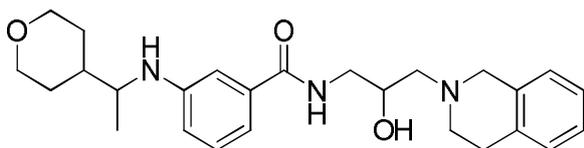
Etapa 2: ácido 3-(morfolinometil)benzoico



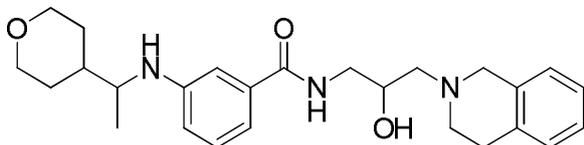
- 25 A una solución de 3-(morfolinometil)benzoato de metilo (150 mg, 0.64 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se agregó LiOH (55 mg, 1.31 mmol) a 20 °C. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 h. La solución de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (60 mg, Rendimiento 42.5%). LCMS (m/z): 222 (M+1).

Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-(morfolinometil)benzamida

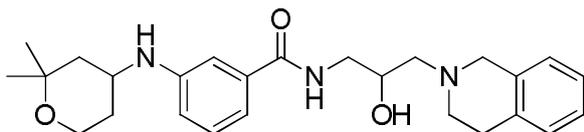
5 A una solución de ácido 3-(morfolinometil)benzoico (60 mg, 0.27 mmol) en MeCN (3 mL) se agregaron 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (60 mg, 0.29 mmol), TEA (70 mg, 0.69 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 10 min. Se agregó BOPCl (70 mg, 0.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (4 mg, Rendimiento 3.6%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.00-7.06 (m, 1H), 4.11 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.43-3.59 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H). LCMS (m/z): 410.1 (M+1).

Compuesto 52**N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)benzamida**

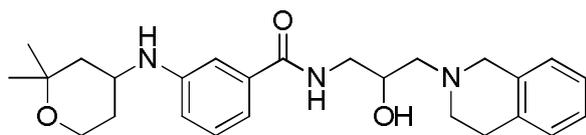
15 **Etapa 1: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)benzamida**



20 Una solución de 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil) benzamida (130 mg, 0.4 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona (52 mg, 0.4 mmol) y AcOH (0.1 mL) en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a 22 °C durante 1 h, posteriormente se agregó NaBH₃CN (76 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se desactivó con agua. La mezcla solución se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado (14.0 mg, Rendimiento 8%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 6.90-7.07 (m, 6H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.03 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.87 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.28-3.45 (m, 5H), 2.82 (brs, 4H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.70 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.57 (brs, 1H), 1.17-1.37 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3H). LCMS (m/z): 438.3 (M+1).

Compuesto 53**N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida**

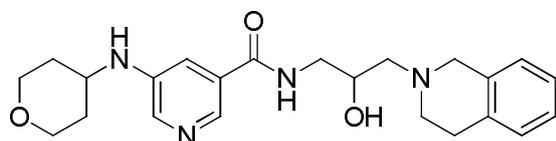
30 **Etapa 1: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida**



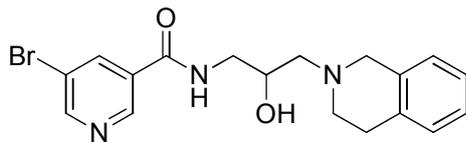
5 Una solución de 3-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) benzamida (130 mg, 0.4 mmol), 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (52 mg, 0.4 mmol) y AcOH (0.1 mL) en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a 22 °C durante 12 h, posteriormente se agregó NaBH₃CN (76 mg, 1.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se desactivó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5.5mg, Rendimiento 3.1%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.42 (brs, 1H) 7.00-7.33 (m, 7H) 6.84 (d, J=7.8 Hz, 1H) 4.21-4.41 (m, 3H) 3.40-3.92 (m, 8H) 3.11-3.20 (m, 3H) 1.91-2.07 (m, 2H) 1.18-1.44 (m, 8H). LCMS (m/z): 438.3 (M+1).

10 **Compuesto 54**

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida

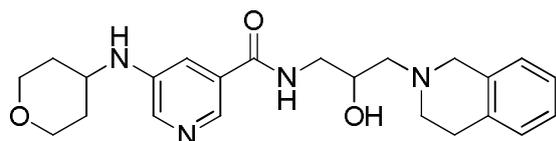


Etapla 1. 5-bromo-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)nicotinamida



15 Una solución de 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (326 mg, 1.58 mmol), ácido 5-bromonicotínico (300 mg, 1.5 mmol), HATU (627mg, 1.65 mmol) y TEA (181.8 mg, 1.8 mmol) en DCM (15 mL) se agitó a 22 °C durante 2 h, momento en que la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (200 mg, Rendimiento 34%). LCMS (m/z): 390/392 (M+1/M+2).

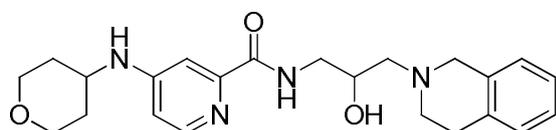
20 **Etapla 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida**

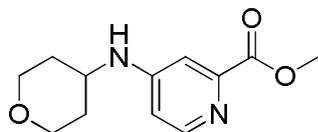


25 A una solución de 5-bromo-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) nicotinamida (100 mg, 0.26 mmol) en dioxano (10 mL) se agregaron tetrahydro-2H-piran-4-amina (39.4 mg, 0.29 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (24 mg, 0.52 mmol) y BINAP (26 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 6 h bajo N₂. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EA, se lavó con agua, la capa orgánica se recogió, se secó, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (25.9 mg, Rendimiento 24%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.17 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.41 (dd, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 4H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H). LCMS (m/z): 411.1 (M+1).

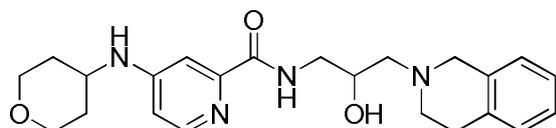
30 **Compuesto 55**

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)picolinamida

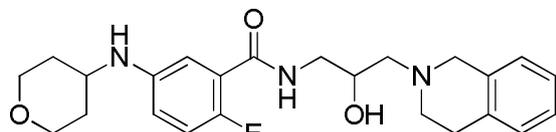


Etapa 1 : 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)picolinato de metilo

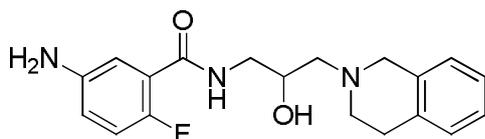
- 5 Una solución de compuesto 4-cloropicolinato de metilo (100 mg, 0.59 mmol), hidrocloreto de tetrahidro-2H-piran-4-amina (121 mg, 0.88 mmol), Cs₂CO₃ (762 mg, 2.34 mmol), Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0.059 mmol) y XPhos (28 mg, 0.06 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó y se calentó a 110 °C bajo N₂ durante 16 h. El catalizador se filtró y el filtrado se lavó con EA, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto del título (50 mg, Rendimiento 36.2 %). LCMS (m/z): 237.2 (M+1).

Etapa 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)picolinamida

- 10 A una solución de compuesto 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)picolinato de metilo (50 mg, 0.21 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (44 mg, 0.21 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó a 100 °C bajo calentamiento por microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (29.9 mg, Rendimiento 34.4 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.95 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.62 (dd, J=2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.07 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.65 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.97 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H). LCMS (m/z): 411.1 (M+1).
- 15

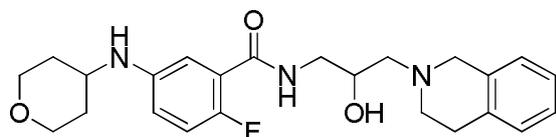
Compuesto 57**N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida**

20

Etapa 1: 5-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2- fluorobenzamida

25

- La solución de ácido 5-amino-2-fluorobenzoico (200 mg, 1.29 mmol) y HATU (490 mg, 1.29 mmol) en DCM (15 mL) se agitó a 17 °C durante 30 min. Posteriormente, 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (265 mg, 1.29 mmol) y DIPEA (333 mg, 2.58 mmol) se agregó y la solución resultante se agitó a 17 °C durante 16 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (372 mg, Rendimiento 84%).

Etapa 2: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

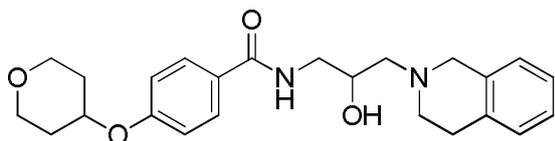
30

- Una solución de 5-amino-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (372 mg, 1.08 mmol), dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (108 mg, 1.08 mmol) y AcOH (0.05 mL) en MeOH (20 mL) se agitó a 17 °C durante 2 h. Posteriormente, se agregó NaBH₃CN (109 mg, 1.63 mmol) y la solución resultante se agitó a 17 °C

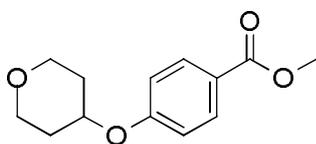
durante 4 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (121.5 mg, Rendimiento 17.5%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.16-7.07 (m, 3H), 7.03 (dd, J=2.9, 5.9 Hz, 2H), 6.95 (dd, J=8.9, 10.7 Hz, 1H), 6.79 (td, J=3.6, 8.8 Hz, 1H), 4.11 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.64-3.40 (m, 5H), 2.98-2.81 (m, 4H), 2.72-2.60 (m, 2H), 1.99 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.56-1.39 (m, 2H). LCMS (m/z): 428.2 (M+1).

Compuesto 58

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzamida

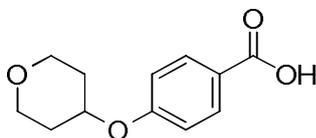


Etapa 1: 4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzoato de metilo



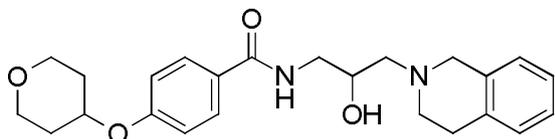
A una solución de 4-hidroxibenzoato de etilo (500 mg, 3.0 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-ol (307.3 mg, 3.0 mmol) y PPh₃ (944 mg, 3.6 mmol) en THF (15 mL) se agregó DEAD (627 mg, 3.6 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 21 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se trató con agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (320 mg, Rendimiento 45%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.92 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.75-6.94 (m, 1H), 4.44-4.59 (m, 1H), 4.28 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.83-4.00 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H).

Etapa 2: ácido 4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzoico



A una solución de 4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzoato de metilo (400 mg, 1.6 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó una solución de NaOH (128 mg, 3.2 mmol) en H₂O (4 mL) a 22 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. La capa de agua se trató con HCl 2N hasta un pH de = 3. La capa de agua se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (350 mg, Rendimiento 98.6%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.08 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.64 (tt, J=7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 3.64 (ddd, J=11.6, 8.2, 3.3 Hz, 2H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H).

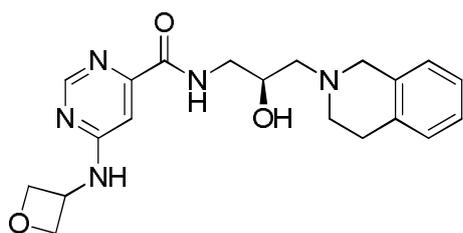
Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzamida



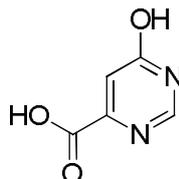
A una solución de ácido 4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)benzoico (150 mg, 0.67 mmol) en DMF (4 mL) se agregó DIEA (260 mg, 2.01 mmol), HATU (384 mg, 1.01 mmol) y 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (170 mg, 0.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (206.1 mg, Rendimiento 74.9%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.59-4.74 (m, 2H), 4.31-4.49 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 3.86 (brs, 1H), 3.63 (ddd, J=11.7, 8.8, 3.0 Hz, 2H), 3.53 (qd, J=14.0, 5.7 Hz, 3H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.11-3.32 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 2H). LCMS (m/z): 411.2 (M+1).

Compuesto 166

(S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-6-(oxetan-3-ilamino)pirimidina-4-carboxamida

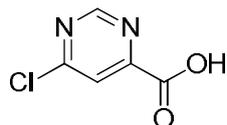


Etapa 1: ácido 6-hidroxipirimidina-4-carboxílico



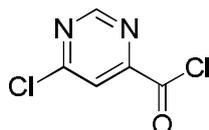
5 A una solución de sodio (Z)-1,4-dietoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato (55.0 g, 262 mmol) en H₂O (500 mL) se agregó acetato de formimidamida (27.3 g, 262 mmol) y NaOH (10.5 g). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h, se concentró y se acidificó mediante la adición de HCl acuoso (1N) hasta un pH = 1. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O y éter para proporcionar ácido 6-hidroxipirimidina-4- carboxílico (6.0 g, Rendimiento: 16.3%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H).

Etapa 2: ácido 6-cloropirimidina-4-carboxílico



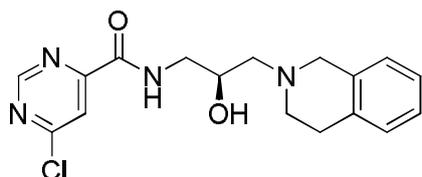
10 A una solución de ácido 6-hidroxipirimidina-4-carboxílico (6.0 g, 42.8 mmol) en EtOAc (90 mL) se agregó (COCl)₂ (12 mL) por goteo, seguido de algunas gotas de DMF. La mezcla se agitó a 75 °C durante 3h, y posteriormente a 25 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó para proporcionar el ácido 6-cloropirimidina-4-carboxílico en bruto (6.3 g, Rendimiento: 92.9 %). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 6.88 (s, 1H).

Etapa 3: 6-cloropirimidina-4-carbonil cloruro



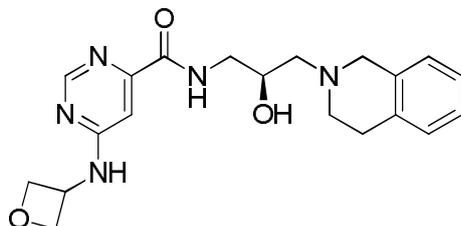
20 Se agregó una gota de DMF a una solución agitada de ácido 6-cloropirimidina-4-carboxílico (5.5 g, 34.7 mmol) y (COCl)₂ (12 mL) en DCM (100 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar cloruro de 6-cloropirimidina-4-carbonilo en bruto (6.0 g, Rendimiento: 97.7 %). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

Etapa 4: (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida

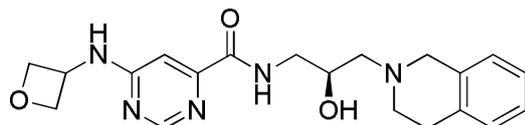
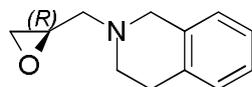


25 A una solución agitada y enfriada (0 °C) de (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin- 2(1H)-il) propan-2-ol (7.15 g, 34.7 mmol) y Et₃N (14.0 g, 138.8 mmol) en DCM (100 mL) se agregó cloruro de 6-cloropirimidina-4-carbonil (5.5 g, 34.7 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h, momento en que LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar la (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida (7.2 g, Rendimiento: 60 %). LCMS (m/z): 347.0 [M+H]⁺

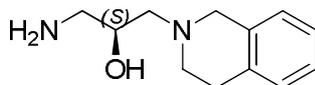
Etapa 5: (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-6-(oxetan-3-ilamino)pirimidina-4-

carboxamida

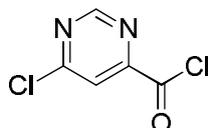
5 A una solución de (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi propil)pirimidina-4-carboxamida (347 mg, 1 mmol) en i-PrOH (5 mL) se agregó oxetan-3-amina (73.1 mg, 1 mmol) y DIPEA (129 mg, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 horas, momento en que LCMS indicó que la reacción se había completado. Después de evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi propil)-6-(oxetan-3-ilamino)pirimidina-4-carboxamida (62.5 mg, Rendimiento: 16.3 %). ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.24 (s, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.95 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.59 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.65 (d, J=6.3 Hz, 2H). LCMS (m/z): 384.1 [M+H]⁺.

Compuesto 166**(S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi propil)-6-(oxetan-3-ilamino)pirimidina-4-carboxamida****Etapa 1: (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

15 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (400g, 6mol) en THF(4000mL) se agregó KF (880g, 9mol) y 3-nitrobenzenosulfonato de (S)-oxiran-2-ilmetilo (856g, 6.8mol) a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (400g, en bruto) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 190.1 (M+1).

Etapa 2: (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol

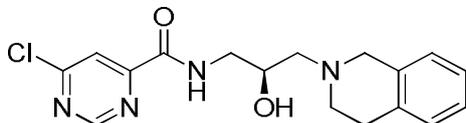
25 Una solución de (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80g, 0.42mol) en NH₃/EtOH (10000mL) se selló y se agitó a 80°C durante 3 h. Después de que se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se ejecutaron diez partidas en paralelo y se combinaron y el residuo se purificó con separación de columna para proporcionar el producto deseado (480g, Rendimiento 55%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.17 - 7.08 (m, 3 H), 7.07 - 7.02 (m, 1 H), 3.92 - 3.84 (m, 1 H), 3.77 - 3.68 (m, 2 H), 2.97 - 2.90 (m, 2 H), 2.88 - 2.83 (m, 2 H), 2.82 - 2.76 (m, 1 H), 2.67 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.55 (m, 2 H). LCMS (m/z): 207.1 (M+1).

Etapa 3: cloruro de 6-cloropirimidina-4-carbonilo

30 A una mezcla agitada de ácido 6-hidroxipirimidina-4-carboxílico (25g, 0.18mol) en EA (300mL) se agregó dicloruro de oxalilo (113g, 0.89mol) por goteo. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 hora, y posteriormente se agregó DMF (2mL) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto como un sólido negro que se utilizó en la siguiente etapa sin

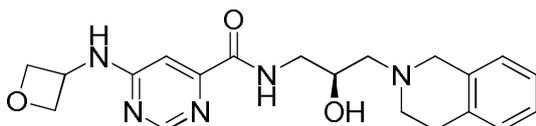
purificación adicional. Se ejecutaron dieciséis partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 480g.

Etapas 4: (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida



- 5 A una mezcla agitada de (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (30g, 0.146mol) y Et₃N (21.6g 0.21mol) en DCM (400mL) se agregó cloruro de 6-cloropirimidina-4-carbonilo (30g en bruto en 200mL de DCM) por goteo a -60 °C durante 1 h. Después de la adición, la mezcla se calentó a 10°C lentamente, y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y las capas se separaron. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA~DCM: MeOH=10:1) para proporcionar el compuesto del título. Se ejecutaron dieciséis partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 409g, Rendimiento: 38% como un sólido amarillo. LCMS (m/z): 347.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.12 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 2.94 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 2H).

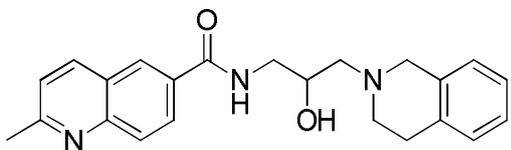
- 15 **Etapas 5: (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-6-(oxetan-3-ilamino)pirimidina-4-carboxamida**



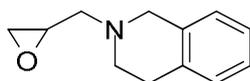
- 20 Una mezcla de (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina -4-carboxamida (45g, 129mmol) y oxetan-3-amina (9.5g, 129mmol), Et₃N (15.7g, 155mmol) en i-PrOH (150mL) se agitó a 60°C durante 16 h, momento en que LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar el producto en bruto. Se ejecutaron nueve partidas en paralelo y se produjo un producto en bruto combinado que se recristalizó mediante MeOH/H₂O para proporcionar 101g (Rendimiento: 22.6%) del producto como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.29 - 8.22 (m, 1 H), 7.17 - 7.06 (m, 4 H), 7.06 - 6.99 (m, 1 H), 5.11 (br. s., 1 H), 4.97 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.61 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.09 (quin, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 3.62 - 3.45 (m, 2 H), 2.98 - 2.91 (m, 2 H), 2.91 - 2.79 (m, 2 H), 2.67 (d, J = 6.1 Hz, 2 H); LCMS (m/z): 384.2 [M+H]⁺.

Compuesto 84

N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

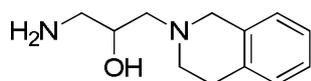


- 30 **Etapas 1: 2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



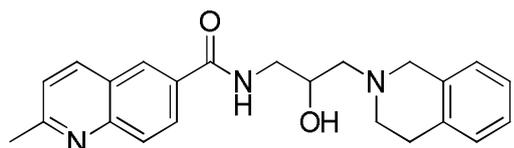
- 35 A una solución agitada de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (15 g, 0.11 mol) en MeCN (100 mL) a 0 °C se agregó K₂CO₃ (30.7 g, 0.23 mol), posteriormente se agregó lentamente 2-(bromometil) oxirano (17 g, 0.12 mol) durante un periodo de 1 h. Después de la adición de la solución se agitó a 21 °C durante 12 h. El sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó con MeCN y los filtrados orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Este residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (17 g, Rendimiento: 78%). LCMS (m/z): 190.1 (M+1).

Etapas 2: 1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol



Se insufló NH₃ en una solución agitada enfriada (-78 °C) de 2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (17 g, 0.09 mol) en EtOH (300 mL). Después de la saturación, la mezcla de reacción se selló y calentó a 80 °C durante 3h. Después de que LCMS indicó que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (18 g, Rendimiento 96%). LCMS (m/z): 207.1 (M+1).

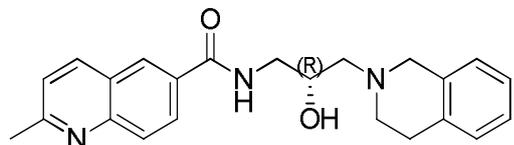
Etapa 3: N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-metilquinolina-6-carboxamida



A una solución de ácido 2-metilquinolina-6- carboxílico (100 mg, 0.535 mmol) en DCM (20 mL) se agregó HATU (244 mg, 0.642 mmol) y TEA (162 mg, 1.604 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 minutos antes de agregar 1-amino-3-(3,4-dihidro isoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (110 mg, 0.535 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otras 16 h a 15 °C, momento en el que LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado del título (106.2 mg, 53%). ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ = 8.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4,18 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 4H), 2.79 - 2.68 (m, 5H). LCMS (m/z): 376.0 (M+1).

Compuesto 219

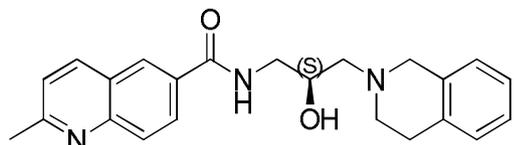
(R)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-metilquinolina-6-carboxamida



A una solución de ácido 2-metilquinolina-6- carboxílico (200 mg, 1.070 mmol) en DCM (30 mL), se agregó HATU (489 mg, 1.283 mmol) y TEA (324 mg, 3.208 mmol). La solución se agitó a 15°C durante 30 minutos antes de agregar (R)-1-amino-3-(3,4-dihidro isoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (264 mg, 1.283 mmol). La solución resultante se agitó durante otras 16 h a 15°C, hasta que la reacción se completó mediante análisis LCMS. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 29%). ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ 8.33 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 4,18 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 2H). LCMS (m/z): 376.1 [M+H]⁺

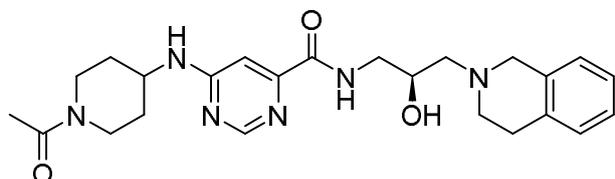
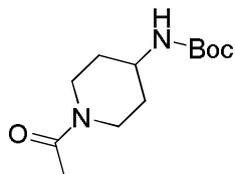
Compuesto 221

(S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-metilquinolina-6-carboxamida



A una solución de ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (1 g, 5.35 mmol) en DCM (100 mL), se agregó HATU (2.44 g, 6.42 mmol) y TEA (1620 mg, 16.043 mmol). La solución se agitó a 15 °C durante 30 minutos antes de agregar (S)-1-amino-3-(3,4-dihidro isoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (1.76 g, 8.55 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 15°C hasta que el análisis LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado del título (502.1 mg, 25%). ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ 8.31 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 4H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 3.78 (br. s., 2H), 3.59 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.91 (br. s., 4H), 2.78 - 2.69 (m, 5H). LCMS (m/z): 376.1 [M+H]⁺

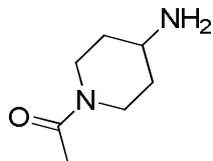
Compuesto 208

(S)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida**Etapa 1: (1-acetilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

5

A una solución de piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (200g, 1mol) y Et_3N (150g, 1.5mol) en DCM (3000mL) se agregó Ac_2O (102g, 1mol) por goteo durante 1 h, mientras se mantuvo la temperatura a 0°C . Después de la adición, la mezcla se agitó 0°C durante otras 2 h, momento en que mediante TLC se constató que la reacción estaba completa. La solución se inactivó mediante la adición de agua (1L). La fase orgánica se recogió y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (1L), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar en bruto producto. Se ejecutaron cuatro partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 670g. Este producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 243.1 (M+1).

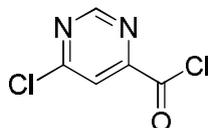
10

Etapa 2: hidrocloruro de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona

A una solución de (1-acetilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (330g, 1.36mol) en MeOH (1000mL) se agregó HCl/MeOH (4M, 300mL) durante 30 min para mantener la temperatura a 0°C . Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante otras 2 h y posteriormente se concentraron para proporcionar el producto en bruto. Se ejecutaron dos partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 310g. Este producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.35 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1 H), 3.98-3.85 (m, 1 H), 3.44-3.30 (m, 1 H), 3.18-3.05 (m, 1 H), 2.75-2.58 (m, 1 H), 2.06-1.92 (m, 5 H), 1.61-1.31 (m, 2 H); LCMS (m/z): 143.1 (M+1).

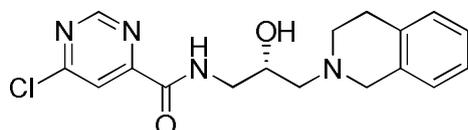
15

20

Etapa 3: 6-cloropirimidina-4-carbonil cloruro

A una mezcla agitada de ácido 6-hidroxipirimidina-4-carboxílico (300g, 2.14mol) en EA (3000mL), se agregó por goteo lentamente dicloruro de oxalilo (1356 g, 10.68 mol) para mantener la temperatura de reacción por debajo de 30°C . Después de la adición, la mezcla se agitó a 20°C durante 30 min y se agregaron 2mL de DMF a la mezcla. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas y se concentró para proporcionar el producto en bruto como un sólido negro. Se ejecutaron tres partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 787g. Este producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

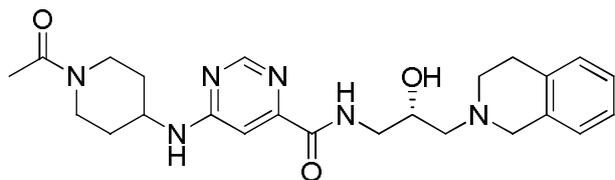
25

Etapa 4: (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida

30

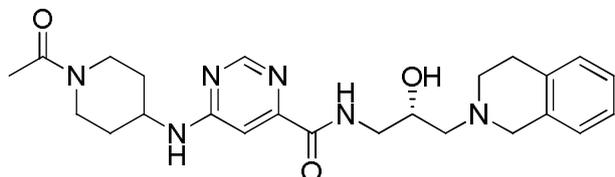
5 A una mezcla agitada de (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (247g, 1.20mol), y TEA (250g, 2.5mol) en DCM (3500mL) se agregó cloruro de 6-cloropirimidina-4-carbonilo (190g in 100mL de DCM) lentamente a -60°C durante 1 h. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 10°C. se continuó agitando durante 1 h, momento en el que mediante TLC se constató que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1.5L). La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc ~ DCM : MeOH=10:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro. Se ejecutaron cuatro partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 800g, 49% de rendimiento. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.17-7.06 (m, 3 H), 7.00 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.12 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.64 - 3.53 (m, 2 H), 2.94 (q, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.92-2.81 (m, 2 H), 2.78-2.64 (m, 2 H); LCMS (m/z): 347.2 [M+H]⁺

Etapa 5: (S)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida



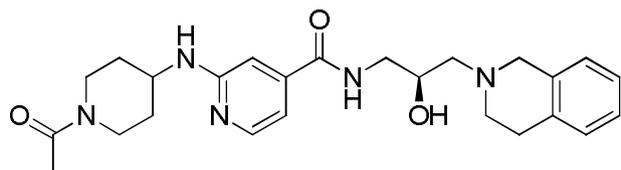
15 La solución de (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida (190g, 0.55mmol) y 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (78g), Et₃N (100g, 1mol) en *i*-PrOH (2000mL) se agitó a 60°C durante 16 h, momento en el que LCMS indicó la conversión se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto en bruto. Se ejecutaron cuatro partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 482g. Este producto bruto se purificó adicionalmente en HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (325g, >98% de pureza, forma de base libre). ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) 8.26 (s, 1H), 7.15-7.02 (m, 5H), 4.46 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 5H), 2.68 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 5H), 1.48-1.42 (m, 2H); LCMS (m/z): 453.3 [M+H]⁺

Etapa 6: hidrocloreto de (S)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida



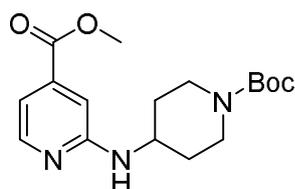
25 La base libre se disolvió en DCM (100mL) y se agregó por goteo a una solución enfriada y agitada de HCl (6N en EtOAc, 1L) a -30 °C. Se agitó a -30 °C se continuó durante otra hora y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con DCM y EtOAc, se secó para proporcionar la sal de HCl del compuesto deseado (301.4g, Rendimiento: 30.2%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, D₂O) (8.59 (s, 1 H), 7.30-7.17 (m, 3 H), 7.17-7.07 (m, 2 H), 4.55 (dd, J = 6.4, 15.4 Hz, 1 H), 4.43-4.19 (m, 4 H), 3.88 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.82-3.72 (m, 1 H), 3.52-3.33 (m, 4 H), 3.31-3.08 (m, 4 H), 2.86 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.11-1.94 (m, 5 H), 1.67-1.40 (m, 2 H); LCMS (m/z): 453.2 [M+H]⁺.

Compuesto 254



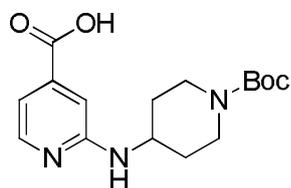
35 **(S)-2-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)isonicotinamida**

Etapa 1: 2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)isonicotinato de metilo



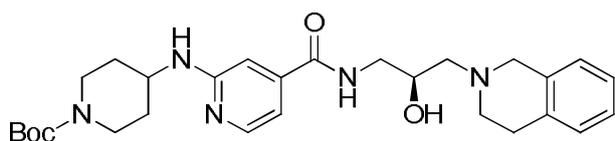
Una mezcla de 2-bromoisonicotinato de metilo (160g, 0.69mol) y 4-amino piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200g, 1.0mol), Pd2(dba)3 (8g, 5%w), Xantfos (8g, 5%w), Cs₂CO₃ (326g, 1.0mol) en dioxano (2500mL) se agitó a 80°C bajo N₂ durante 16 h. Después de que la reacción se había completado, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua (800mL) y se extrajo con DCM (1000mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto. Se ejecutaron nueve partidas en paralelo y se produjo un peso de producto combinado de 700g, Rendimiento: 33.4%. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.05 (br. s., 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.97 (t, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.11-1.97 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.42-1.35 (m, 2 H). LCMS (m/z): 336.1 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)isonicotínico



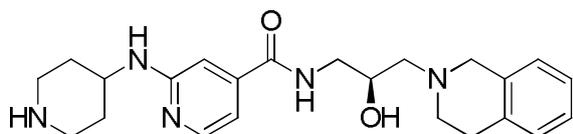
A una solución de 2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)isonicotinato de metilo (230g, 0.69mol) en MeOH (1500mL) se agregó NaOH ac. (56g, en 200mL de agua) durante 20 min a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. MeOH se eliminó bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó hasta un pH de=6 mediante la acidificación con la adición de HCl 4N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto en bruto. Se ejecutaron tres partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 590g, Rendimiento: 89.4%. Este producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 322.2 (M+1).

Etapa 3: 4-((4-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



A una solución de ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)isonicotínico (150g, 0.47mol) en DCM (1500mL) se agregó HATU (178g, 0.47mol) y TEA (47g, 0.47mol) a 20 °C, posteriormente la mezcla se agitó a la temperatura durante 2 h. Se agregó (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (113g, 0.55mol) a la solución, y la mezcla se agitó a 20 °C durante otras 16 h, momento en que mediante TLC se constató que la reacción se había completado. La mezcla se lavó con agua (200mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc~DCM: MeOH=10:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento. Se ejecutaron cuatro partidas en paralelo y se produjo un peso de producto combinado de 510g, Rendimiento: 53.2%. LCMS (m/z): 510.2 [M+H]⁺.

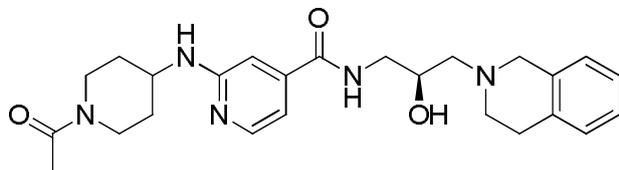
Etapa 4: hidrocloreto de (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-(piperidin-4-ilamino)isonicotinamida



La mezcla de 4-((4-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil) carbamoil)piridin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (510g, 1.0mol) en DCM (1000mL) se agregó por goteo lentamente en una solución agitada enfriada (-30 °C) de HCl (4M en EtOAc, 2000mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó bajo presión reducida para

proporcionar el compuesto del título (350g Rendimiento: 85.4%, sal de HCl) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 410.2 [M+H]⁺

Etapas 5: (S)-2-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)isonicotinamida



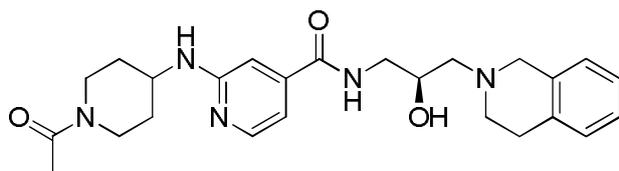
5

A una mezcla agitada de (S)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-(piperidin-4-ilamino)isonicotinamida (70g), y Et₃N (40g) en DCM (2000mL) se agregó Ac₂O (17g) por goteo durante 1 h a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 20°C y se continuó agitando durante otra 1 h, momento en que mediante TLC se constató que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con agua (500mL), y la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc-DCM: MeOH=10:1) para proporcionar en bruto producto. Se ejecutaron cinco partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 400g. Este producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto puro (310g, >98% de pureza, forma de base libre). ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) 7.94-7.92 (d, 7.0Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 5H), 2.67 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 5H), 1.44-1.37 (m, 2H); LCMS (m/z): 452.3 [M+H]⁺

10

15

Etapas 6: hidrocloreto de (S)-2-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)isonicotinamida



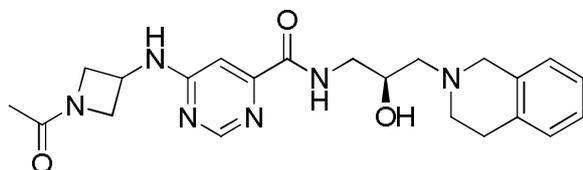
20

25

La base libre se disolvió en DCM (100mL) y se agregó por goteo a una solución enfriada y agitada de HCl (6N en EtOAc, 1L) a -30 °C. Se agitó a -30 °C se continuó durante otra hora y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con DCM y EtOAc, se secó para proporcionar la sal de HCl del producto (302.2 g, Rendimiento: 78.0%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.36-7.18 (m, 5 H), 4.70 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 4.60-4.39 (m, 3 H), 4.19 (br. s., 1 H), 4.11 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.98-3.85 (m, 1 H), 3.63-3.47 (m, 5 H), 3.43-3.25 (m, 3 H), 3.25-3.11 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22 (t, J = 15.2 Hz, 2 H), 1.85-1.61 (m, 2 H); LCMS (m/z): 452.2 [M+H]⁺

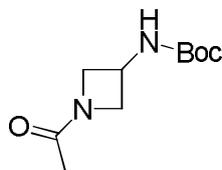
Compuesto 284

(S)-6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)pirimidina-4-carboxamida



30

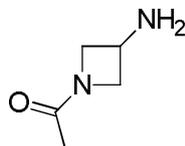
Etapas 1: (1-acetilazetidín-3-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (100g, 0.58mol) y Et₃N (88g, 0.87mol) en DCM (1500mL) se agregó Ac₂O (59.6g, 0.88mol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, momento en que mediante

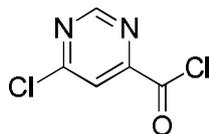
TLC se constató que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1000mL) y posteriormente se agitó a 20°C durante 30 min. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el producto en bruto. Se ejecutaron siete partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 530g. Este producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 215.1 (M+1).

Etapa 2: 1-(3-aminoazetidín-1-il)etanona



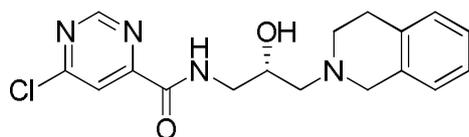
A una solución de (1-acetilazetidín-3-il)carbamato de terc-butilo (250g) en MeOH (1000mL) se agregó lentamente HCl/MeOH (4M, 300mL) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 6 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto como un sólido blanco. Se ejecutaron dos partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 186 g. Este producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.58-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.19 (m, 2 H), 4.19-4.08 (m, 1 H), 3.97 (dd, *J* = 4.2, 11.2 Hz, 1 H), 1.83 (s, 3 H); LCMS (m/z): 115.1 (M+1).

Etapa 3: cloruro de 6-cloropirimidina-4-carbonilo



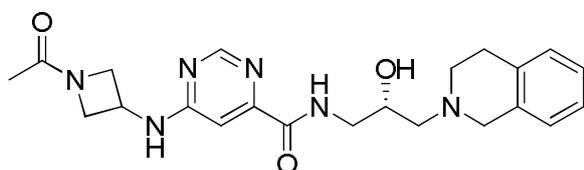
A una mezcla agitada de ácido 6-hidroxipirimidina-4-carboxílico (75g, 0.54mol) en EtOAc (300mL) se agregó por goteo lentamente dicloruro de oxalilo (226g, 1.79mol) para mantener la temperatura por debajo de 30°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20°C durante 30 min y posteriormente DMF (2mL) se agregó a la mezcla. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas y se concentró para proporcionar el producto en bruto como un sólido negro. Se ejecutaron dieciséis partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 1035g. Este producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida



A una mezcla agitada de (S)-1-amino-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (300g, 1.46mol), y TEA (300g, 3mol) en DCM (4L) se agregó cloruro de 6-cloropirimidina-4-carbonilo (250g in 2L de DCM) lentamente a -60 °C durante 1 h. Después de que la adición se había completado, la mezcla se dejó calentar a 10 °C. Se continuó agitando durante 1 h, momento en que mediante TLC se constató que la reacción se había completado. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (2L). La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc ~ DCM : MeOH=10:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro. Se ejecutaron cuatro partidas en paralelo y se produjo un peso de producto combinado de 970g, Rendimiento: 49%. ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.17-7.06 (m, 3 H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 4.12 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.64 - 3.53 (m, 2 H), 2.94 (q, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 2.92-2.81 (m, 2 H), 2.78-2.64 (m, 2 H); LCMS (m/z): 347.2 [M+H]⁺

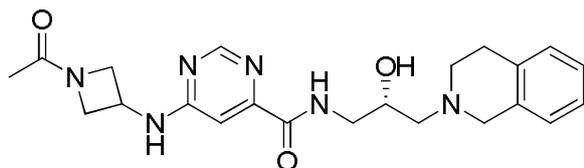
Etapa 5: (s)-6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida



A una solución de (S)-6-cloro-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)pirimidina-4-carboxamida (240g, 0.69mol) en *i*-PrOH (2.5L) se agregó 1-(3-aminoazetidín-1-il)etanona (120g) y TEA (100g). Después de la adición, la

solución se calentó a 60°C durante 16 h, momento en que LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto en bruto. Se ejecutaron cuatro partidas en paralelo y se produjo un peso de producto en bruto combinado de 420g, 90% de pureza. Este producto bruto se purificó adicionalmente en HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (330g, >98% de pureza, forma de base libre). ¹H NMR (400MHz, MeOD-d4) 8.27 (s, 1H), 7.12-6.98 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.88 (s, 3H); LCMS (m/z): 425.2 [M+H]⁺

Etapa 6: hidrocloreto de (s)-6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)pirimidina-4-carboxamida



La base libre se disolvió en DCM (100mL) y se agregó por goteo a una solución enfriada y agitada de HCl (6N en EtOAc, 1L) a -30 °C. La agitación a -30°C se continuó durante otra hora y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con DCM y EtOAc, se secó para proporcionar la sal de HCl del producto (301g, Rendimiento: 26%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.65 (s, 1 H), 7.30-7.19 (m, 4 H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.95-4.85 (m, 1 H), 4.63-4.50 (m, 2 H), 4.41-4.28 (m, 3 H), 4.22 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1 H), 3.97 (dd, J = 4.6, 10.0 Hz, 1 H), 3.77 (dt, J = 5.6, 11.3 Hz, 1 H), 3.53-3.35 (m, 4 H), 3.34-3.26 (m, 1 H), 3.22-3.04 (m, 2 H), 1.87-1.79 (m, 3 H); LCMS (m/z): 425.2 [M+H]⁺.

Condiciones LC-MS

Método A (LCMS-B (0-60AB_ELSD_2MIN))

Experimentos realizados en un Agilent 1200 HPLC (con un detector PDA y un detector ELSD) con el espectrómetro de masas Agilent 6100 MSD usando ESI como fuente de ionización, y una columna Xtimate TM-C18 de 30*2,1 mm y una tasa de flujo de 0,8 ml/minuto. Tiempo de adquisición: 2 min, Longitud de onda: UV220, Temp. horno: 50°C. El sistema disolvente era una gradiente, comenzando con un 100% de agua, que contiene 0,038%TFA (disolvente A) y un 0% de acetonitrilo, que contiene 0,02%TFA (disolvente B), seguida por una gradiente de hasta 40% de disolvente A y 60% de disolvente B durante los próximos 0,9 minutos. Se mantuvo por 0,6 minutos, regresando al 100% de disolvente A durante los próximos 0,5 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 2 min.

Método B (LCMS-C(10-80_AB))

Experimentos realizados en un SHIMADZU 20A HPLC (con un detector PDA) con el espectrómetro de masas SHIMADZU 2010EV MSD usando ESI como fuente de ionización, y una columna Xtimate TM-C18 de 30*2,1 mm y una tasa de flujo de 1,2ml/minuto. El sistema disolvente era una gradiente, comenzando con un 90% de agua, que contiene 0,038%TFA (disolvente A) y un 10% de acetonitrilo, que contiene 0,02%TFA (disolvente B), seguida por una gradiente de hasta 20% de disolvente A y 80% de disolvente B durante los próximos 0,9 minutos. Se mantuvo por 0,6 minutos, regresando al 90% de disolvente A y el 10% de disolvente B durante los próximos 0,5 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 2 min.

Método C (LCMS-E(5-95AB_220&254nm))

Experimentos realizados en un SHIMADZU 20A HPLC (con un detector PDA) con el espectrómetro de masas SHIMADZU 2010EV MSD usando ESI como fuente de ionización, y una columna Merk RP-18e de 2*25mm y una tasa de flujo de 1,5ml/minuto. El sistema disolvente era una gradiente, comenzando con un 95% de agua, que contiene 0,038%TFA (disolvente A) y un 5% de acetonitrilo, que contiene 0,02%TFA (disolvente B), seguida por una gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante los próximos 0,7 minutos. Se mantuvo por 0,4 minutos, antes de regresar al 95% de disolvente A y el 5% de disolvente B durante los próximos 0,4 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 1,5 min.

Método D (LCMS-A(0-30_AB))

Experimentos realizados en un SHIMADZU 20A HPLC (con un detector PDA) con el espectrómetro de masas SHIMADZU 2010EV MSD usando ESI como fuente de ionización, y una columna Xtimate TM-C18 de 30*2,1 mm y una tasa de flujo de 1,2ml/minuto. El sistema disolvente era una gradiente, comenzando con un 100% de agua, que contiene 0,038%TFA (disolvente A) y un 0% de acetonitrilo, que contiene 0,02%TFA (disolvente B), seguida por una gradiente de hasta el 70% de disolvente A y el 30% de disolvente B durante los próximos 0,9 minutos. Se mantuvo por 0,6 minutos, regresando al 100% de disolvente A durante los próximos 0,5 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 2 min.

=====

Condiciones generales HPLC (Ácidas)

Fase móvil A 4L H₂O\1.5ml TFA; Fase móvil B: 4L ACN\0.75ml TFA

Columna: HPLC-D: Innovation C18 UPLC Columna 2,1X30mm, 2.6um

5 HPLC-E: Xtimate C18 2.1*30mm*3um

HPLC-H Innovation C18 UPLC Columna 2,1X30mm, 2.6um

Temperatura de la columna: 50°C; Longitud de onda: 220nm&254nm&215nm

Condiciones generales HPLC (Básicas)

Fase móvil A 4L H₂O\2ml TFA; Fase móvil B: Acetonitrilo

10 Columna: HPLC-B: XBridge C18 2,1*50mm, 5um

HPLC-C: Xbridge shield RP18 2,1*50mm, 5u

Temperatura de la columna: 30°C; Longitud de onda : 220nm&254nm&215nm

Condiciones generales HPLC (Neutrales)

Fase móvil A H₂O; Fase móvil B: Acetonitrilo

15 Columna: HPLC-B: XBridge C18 2,1*50mm, 5um

HPLC-C: Xbridge shield RP18 2,1*50mm, 5u

Temperatura de la columna: 30 ° C; Longitud de onda : 220nm&254nm&215nm

Método A (0-30AB_6MIN)

Tasa de flujo: 0.8ml/min

20 Gradiente: 0% B a 30% B en 4.2min, manteniendo 30% B por 1min, 30% B a 0% B en 0.01min, manteniendo 0% B por 1.09 min y luego finalizar.

Método B (0-60AB_6MIN)

Tasa de flujo: 0.8ml/min

25 Gradiente: 0% B a 60% B en 4,2min, manteniendo 60% B por 1min, 60% B a 0% B en 0.01min, manteniendo 0% B por 1,09 min y luego finalizar.

Método C (10-80AB_6MIN)

Tasa de flujo: 0.8ml/min

Gradiente: 10% B a 80% B en 4,2min, manteniendo 80% B por 1min, 80% B a 10% B en 0.01min, manteniendo 10% B por 1,09 min y luego finalizar.

30 =====

Condiciones HPLC quiral:

Método A (OJ-H):

Columna: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm I.D., 5um

Fase móvil A/B=90/10, A: Hexano con 0.1% DEA, B: Etanol

35 Tasa de flujo: 0.5 mL/min

Longitud de onda: 220nm

Método B (OD-H):

Columna: Chiralcel OD-H 250×4.6mm I.D., 5um

Fase móvil A/B=90/10, A: Hexano con 0.1% DEA, B: Etanol

Tasa de flujo: 0.5 mL/min

Longitud de onda: 220nm

Método C (AD-H):

5 Columna: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5µm

Fase móvil A/B=90/10, A: Hexano con 0.1% DEA, B: Etanol

Tasa de flujo: 0.5 mL/min

Longitud de onda: 220nm

Método D (AS-H):

10 Columna: Chiralpak OJ-H 250×4.6mm I.D., 5µm

Fase móvil A/B=90/10, A: Hexano con 0.1% DEA, B: Etanol

Tasa de flujo: 0.5 mL/min

Longitud de onda: 220nm

Ensayos biológicos

15 **Ensayo bioquímico de PRMT5**

Materiales Generales Se compró a Sigma-Aldrich, en el mayor nivel de pureza posible, S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosil (SAH), bicina, KCl, Tween20, dimetilsulfóxido (DMSO), gelatina de piel bovina (BSG), y Tris (2-carboxietil) solución de hidrócloruro de fosfina (TCEP). Se compró a American Radiolabeled Chemicals ³H-SAM, con una actividad específica de 80 Ci/mmol. Se compraron a PerkinElmer placas Flashplates de 384 pocillos revestidas con estreptavidina.

20 **Sustratos.** 21st Century Biochemicals sintetizó los residuos 1-15 del péptido representante de histona H4 humana con una etiqueta de afinidad enlazador C-terminal y una cubierta amida C-terminal. El péptido era una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), purificado a más del 95%, y confirmado por una espectrometría de masas de cromatografía líquida (LC-MS). La secuencia era Ac-SGRGKGGKGLGKGGGA[K-Biot]-amida (NO. DE IDENTIFICACIÓN DE SECUENCIA:3).

30 **Biología molecular:** El clon de PRMT5 humana de longitud completa (NM_006109.3) con variante de transcripción 1 se amplificó a partir de una biblioteca de ADNc de un cerebro fetal, incorporando una secuencia de flanco 5', que codifica una etiqueta FLAG (MDYKDDDDK) (NO. DE IDENTIFICACIÓN DE SECUENCIA: 4), combinada directamente con Ala 2 de PRMT5. El clon de MEP50 humana de longitud completa (NM_024102) se amplificó a partir de una biblioteca de ADNc de un testículo humano, incorporando una secuencia 5', que codifica una etiqueta 6-histidina (MHHHHHH) (NO. DE IDENTIFICACIÓN DE SECUENCIA: 5), combinada directamente con Arg 2 de MEP50. Los genes amplificados se subclonaron en pENTR/D/TEV (Life Technologies) y luego se transfirieron por recombinación Gateway™ attL x attR al vector de expresión de baculovirus pDEST8 (Life Technologies).

35 **Expresión de proteínas.** Se generaron baculovirus recombinantes y células de insecto infectadas con baculovirus (BIIc) de acuerdo a las instrucciones del kit Bac-to-Bac (Life Technologies) y Wasilko, 2006, respectivamente. La sobreexpresión de proteínas se logró por medio de la infección de un cultivo de células de *Spodoptera frugiperda* (SF9) en fase exponencial de crecimiento a $1,2 \times 10^6$ cel/ml con una dilución de 5000 veces de BIIc en existencia. Las infecciones se realizaron a 27°C, durante 72 horas, removidas por centrifugación y almacenadas a 80°C para purificación.

40 **Purificación de proteínas.** El complejo de proteínas humanas Flag-PRMT5/6His-MeP50 expresado en forma completa se purificó a partir de pasta de células por cromatografía de afinidad de agarosa NiNTA después de equilibrar la resina durante cinco horas con una solución tamponante, que contiene 50 mM Tris-HCl, pH 8.0, NaCl 25 mM, y 1 mM TCEP a 4°C, para minimizar la adsorción de impureza tubulina a la resina. El complejo de proteínas Flag-PRMT5/6His-MEP50 se eluyó con 300mM imidazol en la misma solución tamponante. La pureza de la proteína recuperada fue del 87%. Referencia: Wasilko, D.J. and S.E. Lee: "TIPS: titerless infected-cells preservation and scale-up" Bioprocess J., 5 (2006), pp. 29–32.

Traducciones previstas:

Flag-PRMT5 (NO. DE IDENTIFICACIÓN DE SECUENCIA: 6)

MDYKDDDDKA AMAVGGAGGS RVSSGRDLNC VPEIADTLGA VAKQGFDFLC MPVFHPRFKR
 EFIQEPAKNR PGPQTRSDLL LSGRDWNTLI VGKLSPIWIRP DSKVEKIRRN SEAAMLQELN
 FGAYLGLPAF LLPLNQEDNT NLARVLTNHI HTGHHSSMFW MRVPLVAPED LRDDIENAP
 TTHTEEYSGE EKTWMMWWHNF RTLCDYSKRI AVALEIGADL PSNHVIDRWL GEPIKAAILP
 5 TSIFLTNKKG FVLSKMHQR LIFRLLKLEV QFIITGTNHH SEKEFCSYLQ YLEYSQNRP
 PPNAYELFAK GYEDYLSQPL QPLMDNLESQ TYEVFEKDPI KYSQYQQAIY KCLLDRVPEE
 EKDTNVQVLM VLGAGRGPLV NASLRAAKQA DRRIKLYAVE KNPNAVVTLE NWQFEEWGSQ
 VTVVSSDMRE WVAPEKADII VSELLGSFAD NELSPECLDG AQHFLKDDGV SIPGEYTSFL
 APISSSKLYN EVRACREKDR DPEAQFEMPY VVRLHNFHQL SAPQPCFTFS HPNRDPMIDN
 10 NRYCTLEFPV EVNTVLHGFA GYFETVLYQD ILSIRPETH SPGMFSWFPI LFPIKQPITY
 REGQTCVRF WRCSNSKKVW YEWAVTAPVC SAIHNPTGRS YTIG L
 6His-MEP50 (NO. DE IDENTIFICACIÓN DE SECUENCIA: 7)
 MHHHHHHRKE TPPPLVPPAA REWNLPNAP ACMERQLEAA RYRSDGALLL GASSLSGRCW
 AGSLWLFKDP CAAPNEGFCFS AGVQTEAGVA DLTWVGGERGI LVASDSGAVE LWELDENETL
 15 IVSKFCKYEH DDIVSTVSVL SSGTQAVSGS KDICIKWDL AQQVVLSSYR AHAAQVTCVA
 ASPHKDSVFL SCSEDNRILL WDTRCPKAS QIGCSAPGYL PTSLAWHPQQ SEVFVFGDEN
 GTVSLVDTKS TSCVLSSAVH SQCVTGLVFS PHSVPFLASL SEDCSLAVLD SSLSELFRSQ
 AHRDFVRDAT WSPLNHSLLT TVGWDHQVVH HVPTEPLPA PGPASVTE

Procedimiento general para ensayos de enzima PRMT5/MEP50 sobre sustratos peptídicos. Todos los ensayos
 20 se llevaron a cabo en una solución tamponante, que consistía en 20mM Bicine (pH=7.6), 1mM TCEP, 0,005% de
 BSG, y 0,002% de Tween20, preparada en el día de uso. Los compuestos en DMSO al 100% (1 ul) se colocaron en
 una placa de polipropileno de 384 pocillos con fondo en V (Greiner) utilizando un sistema Platemate Plus
 proporcionado con un cabezal de 384 canales (Thermo Scientific). Se agregó DMSO (1ul) a las Columnas 11, 12,
 23, 24, filas A-H para el control de señal máxima, y SAH (1 ul), un producto inhibidor de PRMT5/MEP50 reconocido,
 25 a las columnas 11, 12, 23, 24, filas I-P para el control de señal mínima. Se agregó un cóctel que contenía la enzima
 PRMT5/MEP50 y el péptido por medio de Multidrop Combi (Thermo-Fisher). Los compuestos se dejaron incubar con
 PRMT5/MEP50 por 30 minutos a 25 grados Celsius; luego se agregó un cóctel (10 ul) con ³H-SAM para iniciar la
 reacción (volumen final = 51 ul). A continuación se indican las concentraciones finales de los componentes: la
 concentración de PRMT5/MEP50 fue 4nM, la concentración de ³H-SAM fue 75nM, la concentración de péptido fue
 30 40nM, la concentración de SAH en los pocillos de control de señal mínima fue 100uM, y la concentración de DMSO
 fue del 1%. Los ensayos se detuvieron agregando SAM no radioactiva (10 ul) a una concentración final de 600 uM,
 que diluye la ³H-SAM a un nivel en el que ya no es posible detectar su incorporación al sustrato peptídico. Luego se
 transfirieron 50 ul de la reacción en la placa de polipropileno de 384 pocillos a una placa Flashplate de 384 pocillos, y
 35 los péptidos biotinilados pudieron unirse a la superficie de estreptavidina durante al menos 1 hora antes de lavarse
 tres veces con 0.1% de Tween 20 en una lavadora de placas Biotek ELx405. Luego, las placas se leyeron en un
 lector de placas TopCount de PerkinElmer para medir la cantidad de péptido marcado con ³H unido a la superficie
 Flashplate, medida como desintegraciones por minuto (dpm) o, alternativamente, cuentas por minuto (cpm).

Cálculo del porcentaje de inhibición

$$\% inh. = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{mín}}{dpm_{máx} - dpm_{mín}} \right) \times 100$$

40 Donde dpm = desintegraciones por minuto, cmpd = señal en pocillo de ensayo, y mínimo y máximo son los
 respectivos controles de señal mínima y máxima.

Ajuste de cuatro parámetros de IC50

$$Y = Inferior + \frac{(Superior - Inferior)}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{Coeficiente\ de\ Hill}\right)}$$

Donde el superior y el inferior normalmente pueden variar, pero pueden establecerse en 100 o 0, respectivamente, en un ajuste de tres parámetros. El Coeficiente de Hill normalmente puede variar, pero también puede establecerse en 1 en un ajuste de 3 parámetros. Y es el % de inhibición y X es la concentración del compuesto.

Ensayo de metilación de las células Z-138

5 Se compró a ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA) células de suspensión Z-138. Se compró a Life Technologies, Grand Islands, NY, Estados Unidos, el medio RPMI/Glutamax, penicilina-estreptomicina, suero fetal bovino inactivado por calor, y D-PBS. Se compró a Licor Biosciences, Lincoln, NE, Estados Unidos, la solución tamponante de bloqueo Odyssey, el anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo (H+L) 800CW, y el escáner de infrarrojos Odyssey Licor. Se compró a EMD Millipore, Billerica, MA, Estados Unidos, un anticuerpo de dimetil arginina simétrica. Se compró a Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, Estados Unidos, paraformaldeído 16%.

Se mantuvo a las células de suspensión Z-138 en un medio de crecimiento (RPMI 1640 suplementado con 10% v/v de suero fetal bovino inactivado por calor y 100 unidades/mL de penicilina-estreptomicina), y se las cultivó a 37°C bajo 5% de CO₂.

15 Terapia celular mediante In Cell Western (ICW) para la detección de Dimetil arginina simétrica y contenido de ADN

Las células Z-138 se sembraron en un medio de ensayo a una concentración de 50,000 células por ml en una placa de cultivo celular de 384 pocillos con 50 µL por pocillo. Se agregó compuesto (100 nL) de las placas de origen de 384 pocillos directamente a la placa de las células de 384 pocillos. Las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂, durante 96 horas. Después de cuatro días de incubación, se agregó 40 µL de células de las placas incubadas a placas de cultivo de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (BD Biosciences 356697). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se incubaron a 37°C, 5% de CO₂, durante 5 horas. Después de la incubación, se agregó 40 µL de paraformaldeído 8% en PBS por pocillo (el paraformaldeído 16% se diluyó al 8% en PBS) a cada placa, y se incubaron durante 30 minutos. Las placas se transfirieron a una placa de lavado Biotek 405 y se lavaron 5 veces con 100 µL por pocillo de solución tamponante de lavado (1X PBS con 0.1% Triton X-100 (v / v)). Luego, se agregó 30 µL de solución tamponante de bloqueo Odyssey por pocillo a cada placa, y se incubaron por 1 hora a temperatura ambiente. Se retiró la solución tamponante de bloqueo y se añadió 20 µL de anticuerpo primario por pocillo (dimetil arginina simétrica diluida 1:100 en solución tamponante Odyssey con 0.1% de Tween 20 (v / v)), y las placas se incubaron durante la noche (16 horas) a 4°C. Las placas se lavaron 5 veces con 100 µL de solución tamponante de lavado por pocillo. A continuación, se agregó 20 µL de anticuerpo secundario por pocillo (1:200 anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo (H+L) 800CW, 1:1000 DRAQ5 (Biostatus limited) en solución tamponante Odyssey con 0.1% de Tween 20 (v / v)) y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 5 veces con 100 µL de solución tamponante de lavado por pocillo y 1 vez con 100 µL de agua por pocillo. Las placas se dejaron secar a temperatura ambiente, y luego se escanearon en la máquina Licor Odyssey, que mide la intensidad integrada a longitudes de onda de 700 nm y 800nm. Se escanearon los canales 700 y 800.

Cálculos: Primero, se determinó el índice para cada pocillo de la siguiente manera:

$$\left(\frac{\text{Valor de di-metil Arginina simétrica } 800nm}{\text{Valor de DRAQ5 } 700nm} \right)$$

Cada placa incluyó catorce pocillos de control de tratamiento DMSO únicamente (inhibición mínima), así como catorce pocillos de control para la inhibición máxima, tratados con 3 µM de un compuesto de referencia (pocillos de segundo plano). Se calculó el promedio de los valores del índice para cada tipo de control y se usó para determinar el porcentaje de inhibición para cada pocillo de ensayo en la placa. El compuesto de Referencia se diluyó de manera serial tres veces en DMSO para un total de nueve concentraciones de ensayo, a partir de 3 µM. Se determinó el porcentaje de inhibición y se generaron curvas de IC₅₀ usando pocillos triplicados por concentración de compuesto.

Porcentaje de inhibición = 100 -

$$45 \left(\left(\frac{(\text{Índice de muestra de ensayo individual}) - (\text{índice promedio})}{(\text{Índice de concentración mínima inhibitoria}) - (\text{índice promedio})} \right) * 100 \right)$$

Ensayo de Proliferación de las células Z-138

Se compró a ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA) células de suspensión Z-138. Se compró a Life Technologies, Grand Islands, NY, Estados Unidos, el medio RPMI/Glutamax, penicilina-estreptomicina y suero

fetal bovino inactivado por calor. Se compró a Greiner Bio-One, Monroe, NC, Estados Unidos, placas de polipropileno de 384 pocillos con fondo en forma de V. Se compró a Perkin Elmer, Waltham, MA, Estados Unidos placas blancas opacas de 384 pocillos para cultivo de células. Se compró a Promega Corporation, Madison, WI, Estados Unidos, Cell-Titer Glo[®]. Se compró a Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, Estados Unidos, un lector de placas SpectraMax M5.

5 Se mantuvo a las células de suspensión Z-138 en un medio de crecimiento (RPMI 1640 suplementado con 10% v/v de suero fetal bovino inactivado por calor), y se las cultivó a 37°C bajo 5% de CO₂. En condiciones de ensayo, las células se incubaron en un medio de ensayo (RPMI 1640 suplementado con 10% v/v de suero fetal bovino inactivado por calor y 100 unidades/mL de penicilina-estreptomicina) a 37°C bajo 5% de CO₂.

10 Para la evaluación del efecto de los compuestos sobre la proliferación de la línea celular Z-138, se sembraron células en etapa de crecimiento exponencial en placas blancas opacas de 384 pocillos a una densidad de 10.000 células/ml en un volumen final de 50 µl de medio de ensayo. Se preparó una placa de origen de compuesto mediante la realización de diluciones en serie por triplicado de nueve punto tres veces en DMSO, a partir de 10 mM (la concentración superior final de compuesto en el ensayo fue de 20 µM y el DMSO fue de 0.2%). Se añadió una
15 alícuota de 100 nL de la placa del compuesto a su respectivo pocillo en la placa de células. El control de inhibición del 100% consistió en células tratadas con 200nM de concentración final de estaurosporina, y el control de inhibición del 0% consistió en células tratadas con DMSO. Una vez agregados los compuestos, se incubaron los platos de ensayo durante 5 días, a 37°C, 5% de CO₂, humedad relativa > 90%.

20 La viabilidad celular se midió por medio de la cuantificación del ATP presente en los cultivos de células, agregando 35 µl del reactivo Cell Titer Glo[®] a las placas de células. Se leyó la luminiscencia en el lector de microplacas SpectraMax M5. La concentración de compuesto que inhibe la viabilidad celular en un 50% se determinó utilizando un ajuste de 4 parámetros de las curvas de respuesta a la dosis normalizadas.

En la **Tabla 2** se muestran los resultados de ciertos compuestos descritos en la presente.

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
1	A	A	C
2	A	A	C
3	A	A	C
4	C	--	--
5	B	B	**
6	C	--	--
7	C	--	--
8	A	A	C
9	A	A	C
10	A	B	C
11	A	C	-
12	B	C	**
13	A	A	B
14	A	B	C
15	A	B	D
16	A	A	B
17	B	B	**

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
18	B	B	D
19	A	B	D
20	A	A	B
21	B	B	**
22	B	B	**
23	B	B	**
24	A	B	C
25	B	C	**
26	B	B	D
27	C	--	--
28	A	B	D
29	A	B	C
30	A	B	C
31	B	B	D
32	B	B	**
33	C	--	--
34	A	B	D
35	A	B	D
36	A	B	D
37	A	B	**
38	A	B	D
39	B	C	**
40	A	A	C
41	A	A	C
42	B	C	**
43	B	B	C
44	A	--	B
45	A	B	--
46	C	--	--
47	B	B	--
48	B	B	--
49	B	--	--
50	B	--	--

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
51	B	--	--
52	B	--	--
53	B	--	--
54	A	--	--
55	A	--	--
56	B	--	--
57	B	--	--
58	A	--	--
59	A	A	B
60	B	B	C
61	B	B	--
62	A	B	D
63	A	A	B
64	A	B	C
65	A	A	C
66	A	B	C
67	B	B	D
68	A	A	C
69	B	C	**
71	B	B	C
72	B	C	--
73	A	A	C
74	A	A	B
75	B	B	--
76	B	B	--
77	A	B	C
78	A	A	B
79	A	A	B
80	A	A	B
81	A	B	C
82	A	A	B
83	B	B	--
84	A	A	C

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
85	B	B	D
86	B	C	--
87	C	--	--
88	B	B	**
89	B	B	**
90	A	B	D
91	A	A	C
92	A	A	C
93	B	C	**
94	A	B	D
95	B	B	C
96	A	A	C
97	A	A	C
98	A	B	C
99	A	A	C
100	A	A	C
101	A	A	D
102	A	A	C
103	A	A	D
104	A	A	C
105	A	A	C
106	A	A	B
107	A	A	B
108	A	A	B
109	A	A	B
110	A	A	C
111	A	B	C
112	B	C	**
113	A	B	D
114	A	B	D
115	A	B	**
116	B	B	**
117	B	B	**

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
118	A	B	**
119	A	B	C
120	A	B	C
121	A	A	B
122	A	A	B
123	A	B	C
124	A	A	A
125	A	A	B
126	A	A	C
127	A	A	C
128	A	A	C
129	A	A	C
130	A	B	D
131	A	B	C
132	A	B	C
133	A	A	C
134	A	B	D
135	A	A	D
136	A	A	C
137	A	A	C
138	A	B	D
139	A	A	C
140	A	A	C
141	A	A	C
142	A	A	C
143	A	A	C
144	A	A	C
145	A	A	C
146	A	A	C
147	A	B	D
148	B	C	**
149	B	C	**
150	B	B	**

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
151	B	B	**
152	A	A	B
153	A	A	B
154	A	B	C
155	B	C	**
156	A	B	C
157	B	C	**
158	A	--	**
159	A	B	C
160	A	B	D
161	A	A	C
162	A	A	C
163	A	A	C
164	A	A	C
165	A	B	C
166	A	A	B
167	A	A	B
168	A	A	B
169	A	B	C
170	B	B	**
171	A	B	C
172	A	A	C
173	A	A	C
174	A	A	C
175	A	B	C
176	A	A	C
177	A	A	C
178	A	A	C
179	A	A	C
180	A	B	D
181	A	B	C
182	A	A	C
183	A	A	C

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
184	A	A	C
185	A	B	C
186	A	A	C
187	A	A	B
188	A	A	A
189	A	A	B
190	A	A	B
191	A	A	B
192	A	A	B
193	A	A	B
194	A	B	C
195	A	B	D
196	A	A	C
197	A	A	B
198	A	A	B
199	A	A	C
200	A	B	D
201	A	B	C
202	A	A	C
203	A	A	B
204	A	A	B
205	A	A	B
206	A	B	C
207	A	A	B
208	A	A	A
209	A	A	D
210	A	A	B
211	A	A	A
212	A	A	B
213	A	A	B
214	A	A	C
215	A	A	A
216	A	A	B

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
217	A	A	B
218	A	B	D
219	A	B	D
220	A	A	B
221	A	A	B
222	A	B	**
223	A	A	C
224	A	A	B
225	A	A	A
226	A	A	B
227	A	A	B
228	A	A	B
229	A	A	C
230	A	A	B
231	A	A	C
232	B	B	C
233	A	B	C
234	A	A	C
235	A	B	**
236	A	B	C
237	A	A	C
238	A	B	D
239	A	A	C
240	B	B	**
241	A	B	C
242	A	B	C
243	A	B	C
244	A	B	C
245	A	B	D
246	A	B	C
247	A	B	C
248	A	B	C
249	A	B	D

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
250	A	A	C
251	A	A	C
252	A	B	C
253	A	B	C
254	A	A	A
255	A	A	C
256	A	A	C
257	A	A	C
258	A	B	D
259	A	B	**
260	A	B	**
261	A	A	C
262	A	A	B
263	A	A	C
264	A	A	C
265	A	B	C
266	A	A	B
267	A	A	B
268	A	A	B
269	A	A	C
270	C	--	--
271	A	B	C
272	A	A	C
273	A	B	C
274	A	B	C
275	B	B	C
276	A	B	C
277	A	A	C
278	A	A	B
279	A	A	A
280	A	A	B
281	A	B	D
282	A	A	C

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
283	A	A	B
284	A	A	A
285	B	B	C
286	A	A	C
287	A	A	B
288	A	A	A
289	A	A	B
290	A	B	D
291	A	A	C
292	A	A	B
293	A	A	A
294	B	B	C
295	A	A	C
296	A	A	B
297	A	A	A
298	A	A	B
299	A	B	D
300	A	A	C
301	A	A	B
302	A	A	A
303	B	B	C
304	A	A	C
305	A	A	B
306	A	A	A
307	A	A	B
308	A	B	D
309	A	A	C
310	A	A	B
311	A	A	A
312	B	B	C
313	A	A	C
314	A	A	D
315	A	A	B

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
316	A	A	C
317	A	A	B
318	A	B	C
319	A	A	C
320	A	B	C
321	A	A	B
322	A	A	B
323	A	A	B
324	A	A	B
325	A	A	B
326	A	A	B
327	B	B	**
328	C	F	**
329	A	A	B
330	A	A	A
331	A	A	A
332	A	A	A
333	A	A	B
334	A	A	A
335	A	A	A
336	B	B	D
337	A	A	B
338	C	--	--
340	B	B	**
341	A	F	**
342	A	A	C
343	A	A	A
344	B	F	C
345	A	A	B
346	A	A	B
347	A	A	B
348	A	A	B
349	A	A	A

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
350	A	A	B
351	A	A	B
352	B	A	C
353	A	B	D
354	A	A	C
355	A	A	A
356	B	F	**
357	B	A	C
358	C	B	**
359	A	B	C
360	B	A	C
361	B	A	C
362	B	A	B
363	A	A	C
364	B	B	C
365	A	A	B
366	B	B	**
367	B	B	D
368	A	A	C
369	A	A	C
370	A	A	C
371	A	A	C
372	A	A	B
373	A	A	C
374	A	A	C
375	A	A	B
376	A	A	C
377	A	B	C
378	A	F	**
379	A	A	C
380	A	A	B
381	A	A	C
382	A	A	B

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
383	A	A	C
384	A	A	C
385	A	A	C
386	A	A	C
387	A	A	B
388	A	A	C
389	A	A	C
390	A	A	C
391	A	A	C
392	A	A	C
393	A	A	A
394	A	A	A
395	A	A	A
396	A	A	C
397	A	A	A
398	A	A	A
399	A	A	C
400	A	F	**
401	A	B	C
402	A	A	C
403	A	F	**
404	A	B	D
405	A	A	B
406	A	A	A
407	A	A	A
408	A	A	A
409	A	A	A
410	A	A	A
411	A	A	B
412	--	A	B
413	A	A	A
414	A	A	A
415	A	A	A

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
416	A	A	A
417	A	A	A
418	A	A	A
419	A	A	A
420	A	A	C
421	A	A	C
422	A	A	C
423	A	B	D
424	A	A	B
425	A	A	A
429	B	B	D
430	A	B	C
431	A	A	C
432	A	A	C
433	A	A	C
434	A	A	B
435	A	A	B
436	A	A	C
437	A	A	C
438	A	B	C
439	A	B	D
440	A	A	B
441	A	A	A
442	A	A	B
443	A	A	A
444	A	A	B
445	A	A	C
446	A	A	C
447	A	A	C
448	A	F	**
449	A	A	B
450	A	A	B
451	A	A	B

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
452	A	A	B
453	A	F	**
454	A	--	A
455	A	--	A
456	A	B	B
457	A	A	A
458	A	A	A
459	A	A	A
460	A	A	A
461	A	A	A
462	A	A	A
463	A	A	A
464	A	A	A
465	A	A	B
466	A	B	C
467	A	B	B
468	A	A	A
469	A	A	A
470	A	A	A
471	A	A	A
472	A	A	A
473	B	F	**
474	A	A	B
475	A	A	B
476	A	A	B
477	A	A	A
478	A	A	A
479	A	A	--
480	A	A	B
481	A	B	C
482	A	B	C
483	A	A	C
484	A	A	C

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
485	A	B	C
486	A	B	C
487	A	B	C
488	A	A	A
489	A	A	A
490	A	A	A
491	A	A	B
492	A	A	C
493	C	F	--
494	A	A	B
495	A	A	B
496	A	A	A
497	A	A	A
498	A	A	A
499	A	A	B
500	A	B	D
501	A	B	C
502	A	B	C
503	A	A	A
504	A	A	A
505	A	A	B
506	A	A	B
507	A	A	B
509	A	A	A
511	A	A	A
513	A	A	B
515	A	A	B
517	A	A	B
519	A	A	B
521	A	A	B
522	A	A	C
523	C	F	G
524	B	B	G

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
525	A	A	B
526	A	A	B
527	A	A	B
528	A	B	B
529	A	B	B
530	A	A	A
531	A	A	B
532	A	A	B
533	A	A	A
534	B	F	G
535	B	B	G
536	A	A	B
538	C	F	G
540	C	F	G
542	B	B	G
544	A	A	B
545	A	A	C
546	A	A	A
547	A	A	A
548	B	F	G
549	A	B	G
550	A	A	C
551	A	A	A
552	A	A	B
553	A	B	G
554	A	A	B
555	A	B	C
556	A	A	B
557	A	A	A
558	A	A	B
559	A	A	B
560	A	A	B
561	A	A	B

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
562	A	A	B
563	A	A	B
564	A	A	B
565	A	A	B
566	A	A	A
567	A	A	B
568	A	B	C
569	A	A	B
570	A	A	C
571	A	A	C
572	A	A	B
573	B	B	G
574	A	A	A
575	A	A	G
576	A	A	C
577	A	A	A
578	A	A	A
579	A	A	B
580	A	B	G
581	A	B	G
582	A	A	C
583	A	A	C
584	A	A	C
585	A	A	B
586	A	A	A
587	A	A	A
588	C	F	G
589	A	B	C
590	A	A	B
591	A	A	C
592	A	A	B
593	A	A	B
594	A	A	B

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
595	A	A	G
596	A	A	C
597	A	A	B
598	A	A	C
599	A	A	C
600	A	A	C
601	A	A	B
602	A	A	B
603	B	F	C
604	A	B	C
605	B	B	G
606	B	B	G
607	C	F	G
608	B	F	G
609	B	F	G
610	A	A	A
611	A	A	A
612	A	A	A
613	A	A	B
614	A	A	A
615	A	A	A
616	A	A	A
617	B	F	G
618	A	A	C
619	A	B	D
620	A	B	D
621	A	C	C
622	A	C	C
623	A	--	D
624	A	A	A
625	B	--	G
626	B	B	C
627	A	A	A

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
628	A	A	A
629	A	B	C
630	A	B	G
631	A	B	G
632	A	A	B
634	B	F	G
635	A	A	A
636	A	A	A
637	A	A	B
638	A	A	A
639	A	A	C
640	A	A	B
641	A	A	C
642	A	A	B
646	B	B	**
647	C	F	G
648	C	F	G
649	A	A	C
650	A	A	C
651	B	F	G
652	A	B	G
653	A	A	C
654	A	A	C
655	B	B	G
656	B	B	G
657	A	A	G
658	A	A	B
659	A	A	B
660	A	A	B
661	A	A	B
662	A	A	B
663	A	A	B
664	A	A	B

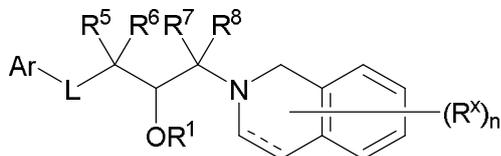
Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
665	A	A	A
666	B	B	G
667	B	A	C
668	A	A	C
669	A	A	B
670	A	A	B
671	A	A	A
672	A	A	A
673	A	A	C
674	A	A	C
675	A	A	B
676	A	A	C
677	A	A	C
678	A	A	B
679	A	A	B
680	*	F	
681	B	B	G
682	A	A	B
683	B	B	G
684	A	A	B
685	A	A	B
686	A	F	G
687	A	A	B
688	A	A	B
689	A	B	G
690	B	B	G
691	A	A	C
692	B	B	G
693	A	A	B
694	A	A	B
695	*	F	--
696	C	B	--
697	C	F	--

Tabla 2. Resultados de Ensayos Biológicos			
Comp. No	Bioquímica IC₅₀	ICW EC₅₀	Proliferación EC₅₀
698	A	A	C
699	B	--	--
700	--	--	--
701	B	--	--

Para **Tabla 2**, "A" indica un IC₅₀ o EC₅₀ < 0.100 µM, "B" indica un IC₅₀ o EC₅₀ de 0.101 – 1.000 µM, "C" indica un IC₅₀ o EC₅₀ de 1.001 – 10.000 µM, "D" indica un IC₅₀ o EC₅₀ de 10.001 – 50 µM, y "E" indica un IC₅₀ o EC₅₀ > 50 µM, "--" indica ausencia de datos, "F" indica un IC₅₀ o EC₅₀ > 1 µM, "G" indica un IC₅₀ o EC₅₀ > 5 µM, "*" indica un IC₅₀ o EC₅₀ > 10 µM, "***" indica un IC₅₀ o EC₅₀ > 20 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

----- representa un enlace simple o doble;

R¹ es hidrógeno, R², o -C(O)R², donde R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

L es -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, o -OC(O)N(R)-;

10 cada R es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

Ar es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde Ar está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^y, según permita la valencia;

15 cada R^y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^A, -N(R^B)₂, -SR^A, -C(=O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)SR^A, -C(O)N(R^B)₂, -C(O)N(R^B)N(R^B)₂, -OC(O)R^A, -OC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)R^A, -NR^BC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)₂, -NR^BC(O)OR^A, -SC(O)R^A, -C(=NR^B)R^A, -C(=NNR^B)R^A, -C(=NOR^A)R^A, -C(=NR^B)N(R^B)₂, -NR^BC(=NR^B)R^B, -C(=S)R^A, -C(=S)N(R^B)₂, -NR^BC(=S)R^A, -S(O)R^A, -OS(O)₂R^A, -SO₂R^A, -NR^BSO₂R^A, o -SO₂N(R^B)₂;

20 cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R^B se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son independientemente hidrógeno, halo, u alifático opcionalmente sustituido;

cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alifático opcionalmente sustituido, -OR', y -N(R'')₂;

R' es hidrógeno u alifático opcionalmente sustituido;

30 cada R'' es independientemente hidrógeno o alifático opcionalmente sustituido, o dos R'' se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo heterocíclico; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, según permita la valencia;

donde, y al menos que se indique lo contrario,

35 heterociclilo o heterocíclico se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3-10 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y heteroátomos de 1-4 anillos, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

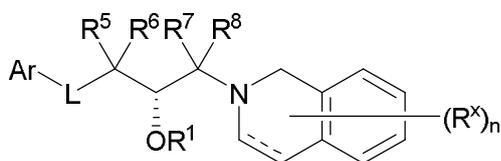
carbociclilo o carbocíclico se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de anillo de carbono y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático;

40 arilo se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico que tiene 6-14 átomos de anillo de carbono y cero heteroátomos incluidos en el sistema de anillo aromático; y

heteroarilo se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y heteroátomos de 1-4 anillos incluidos en el sistema de anillo aromático,

5 cada instancia de R⁹⁹ es, independiente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(C₁₋₆ alquilo)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃ -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(C₁₋₆ alquilo)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes geminales R⁹⁹ pueden unirse para formar =O o =S, donde X⁻ es un contraión.

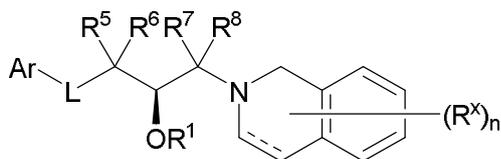
15 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (I-a):



I-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

donde el compuesto es de fórmula (I-b):

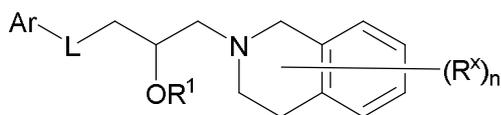


20

I-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

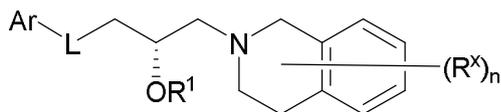
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (I'):



25 I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

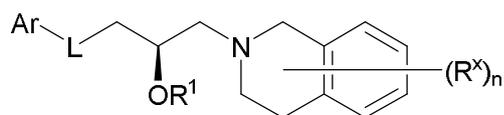
donde el compuesto es de fórmula (I'-a):



I'-a

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

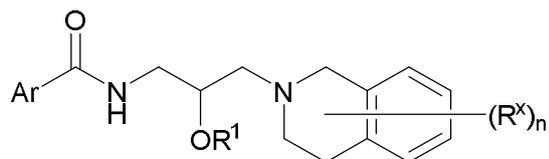
donde el compuesto es de fórmula (I'-b):



I'-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

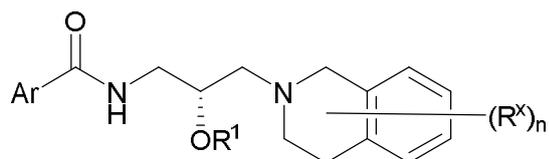
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde L es $-C(O)N(R)-$, o $-OC(O)NH-$.
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (II):



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde el compuesto es de fórmula (II-a):

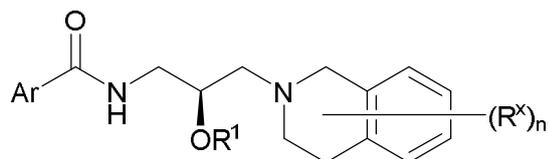


10

II-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

donde el compuesto es de fórmula (II-b):



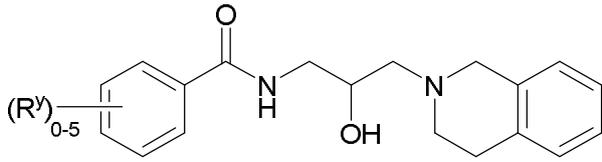
15

II-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R¹ es hidrógeno.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde n es 0, 1 o 2.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde Ar es fenilo o heteroarilo.
9. El compuesto de la reivindicación 8, donde Ar es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre.
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde Ar es piridilo.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde Ar no está sustituido.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde Ar está sustituido con 1 o 2 grupos Rʸ, por ejemplo, donde Ar está sustituido con un grupo Rʸ.
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde
 - a) el compuesto es de fórmula (III):

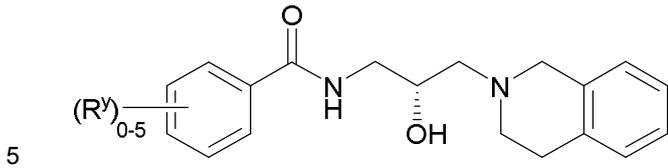
25



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

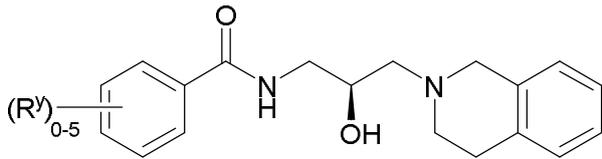
fórmula (III-a):



III-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

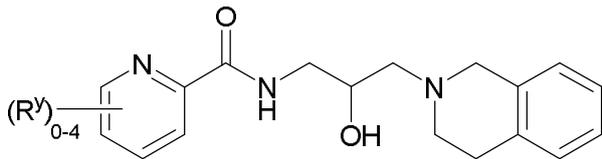
fórmula (III-b):



10 III-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

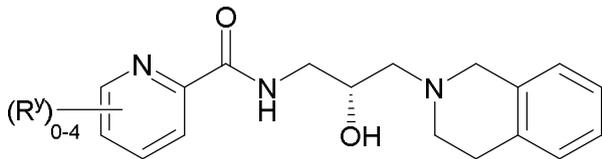
b) el compuesto es de fórmula (IV):



IV

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

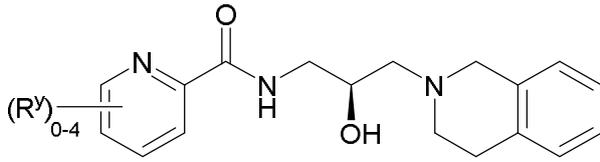
fórmula (IV-a):



IV-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

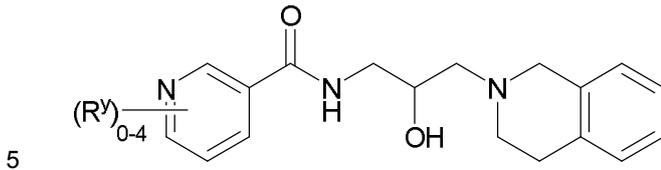
20 fórmula (IV-b):



IV-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

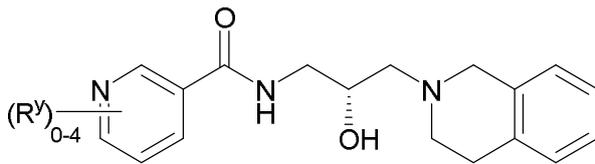
c) el compuesto es de fórmula (V):



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

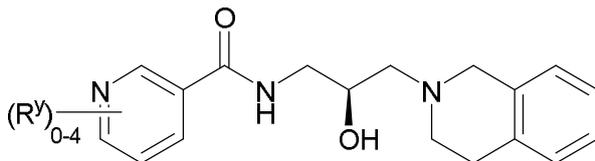
fórmula (V-a):



V-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

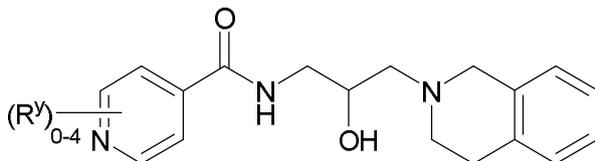
fórmula (V-b):



V-b

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

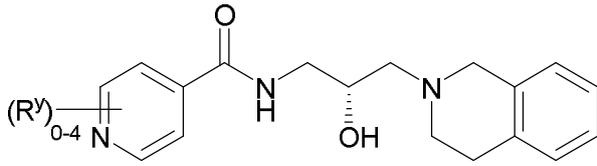
d) el compuesto es de fórmula (VI):



VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

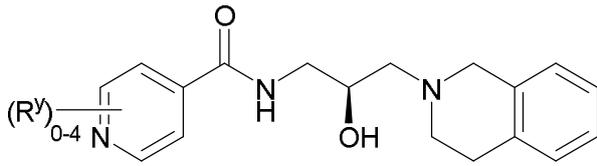
20 fórmula (VI-a):



VI-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

fórmula (VI-b):

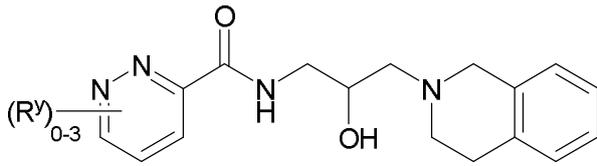


5

VI-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

e) el compuesto es de fórmula (VII):

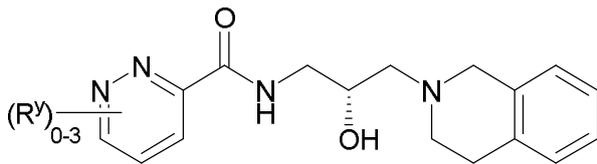


10

VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

fórmula (VII-a):

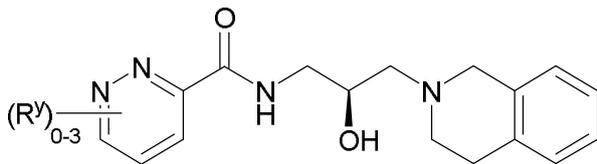


VII-a

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

fórmula (VII-b):

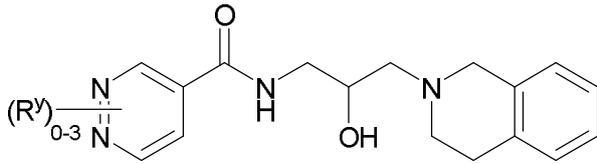


VII-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

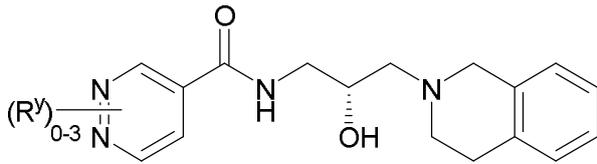
f) el compuesto es de fórmula (VIII):



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

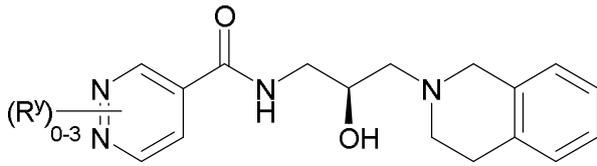
fórmula (VIII-a):



VIII-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

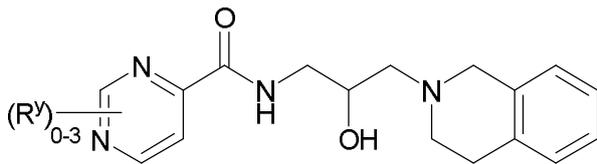
fórmula (VIII-b):



10 **VIII-b**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

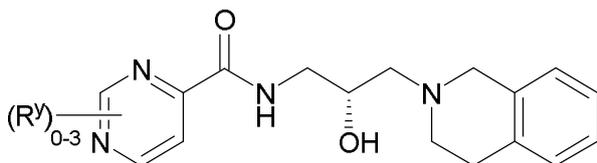
g) el compuesto es de fórmula (IX):



IX

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

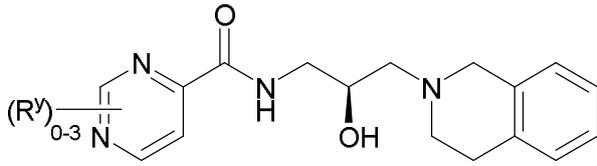
fórmula (IX-a):



IX-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

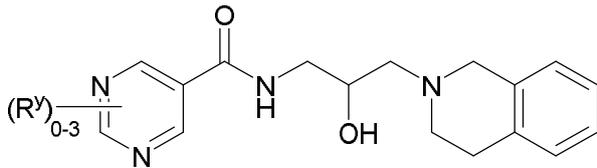
20 fórmula (IX-b):



IX-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

h) el compuesto es de fórmula (**X**):

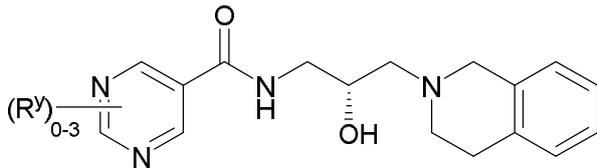


5

X

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

fórmula (**X-a**):

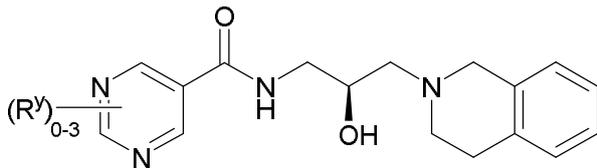


10

X-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

fórmula (**X-b**):

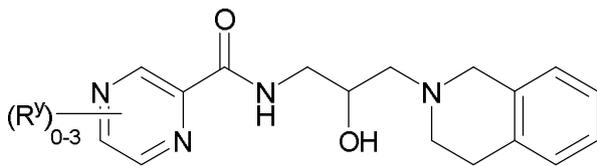


X-b

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

i) el compuesto es de fórmula (**XI**):

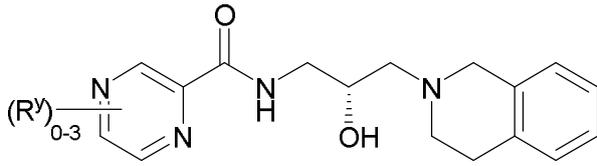


XI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

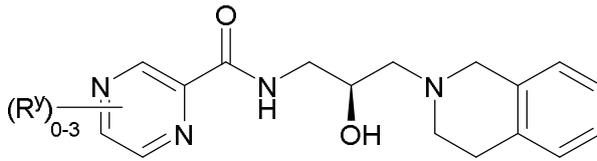
fórmula (**XI-a**):



XI-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

fórmula (**XI-b**):

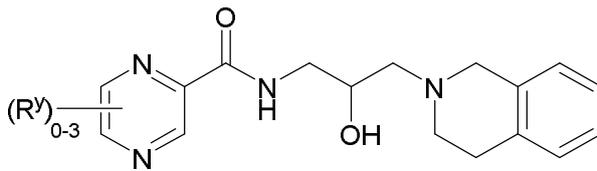


5

XI-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

j) el compuesto es de fórmula (**XII**):

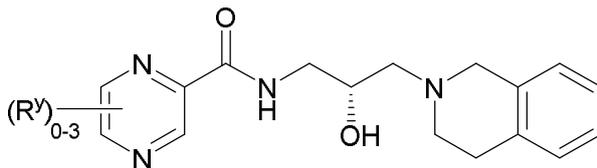


10

XII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

fórmula (**XII-a**):

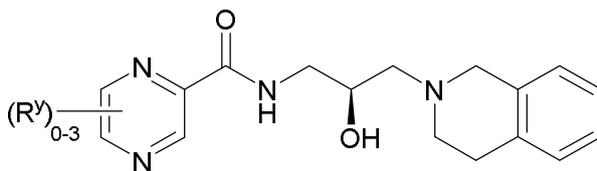


XII-a

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

fórmula (**XII-b**):

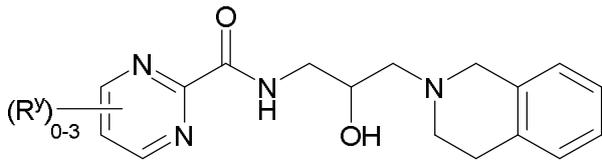


XII-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

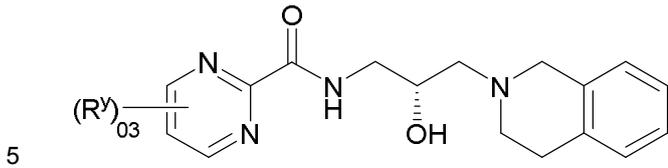
k) el compuesto es de fórmula (**XIII**):



XIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

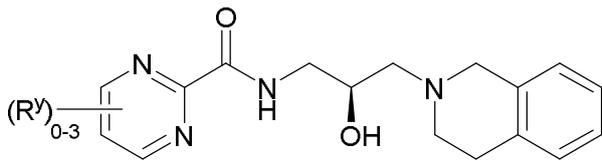
fórmula (XIII-a):



XIII-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

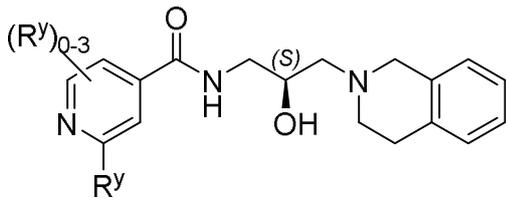
fórmula (XIII-b):



10 **XIII-b**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

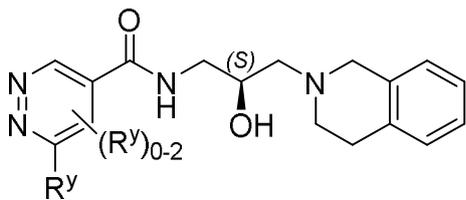
l) el compuesto es de fórmula (XV):



XV

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

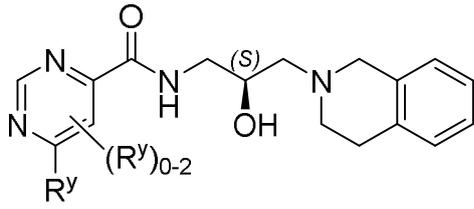
m) el compuesto es de fórmula (XVI):



XVI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

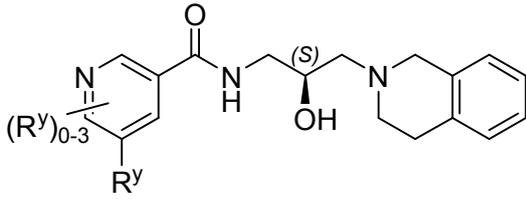
20 n) el compuesto es de fórmula (XVII):



XVII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o) el compuesto es de fórmula (**XVIII**):

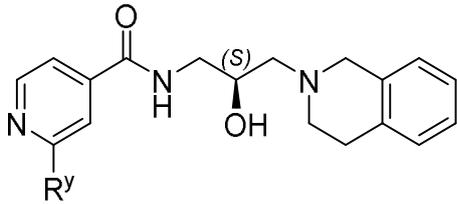


5

XVIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

p) el compuesto es de fórmula (**XV-a**):

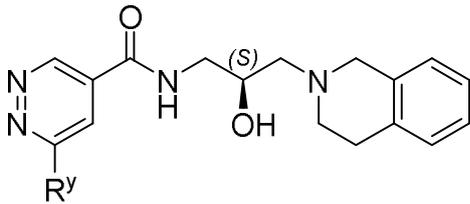


10

XV-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

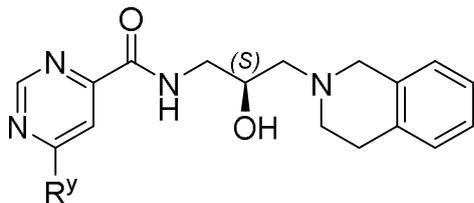
q) el compuesto es de fórmula (**XVI-a**):



XVI-a

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

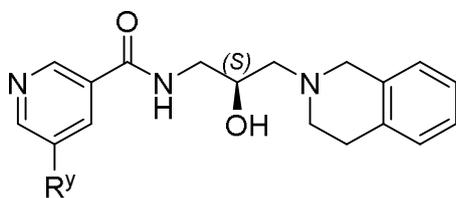
r) el compuesto es de fórmula (**XVII-a**):



XVII-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

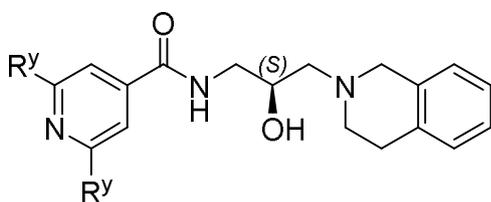
s) el compuesto es de fórmula (XVIII-a):



XVIII-a

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

t) donde el compuesto es de fórmula (XV-b):



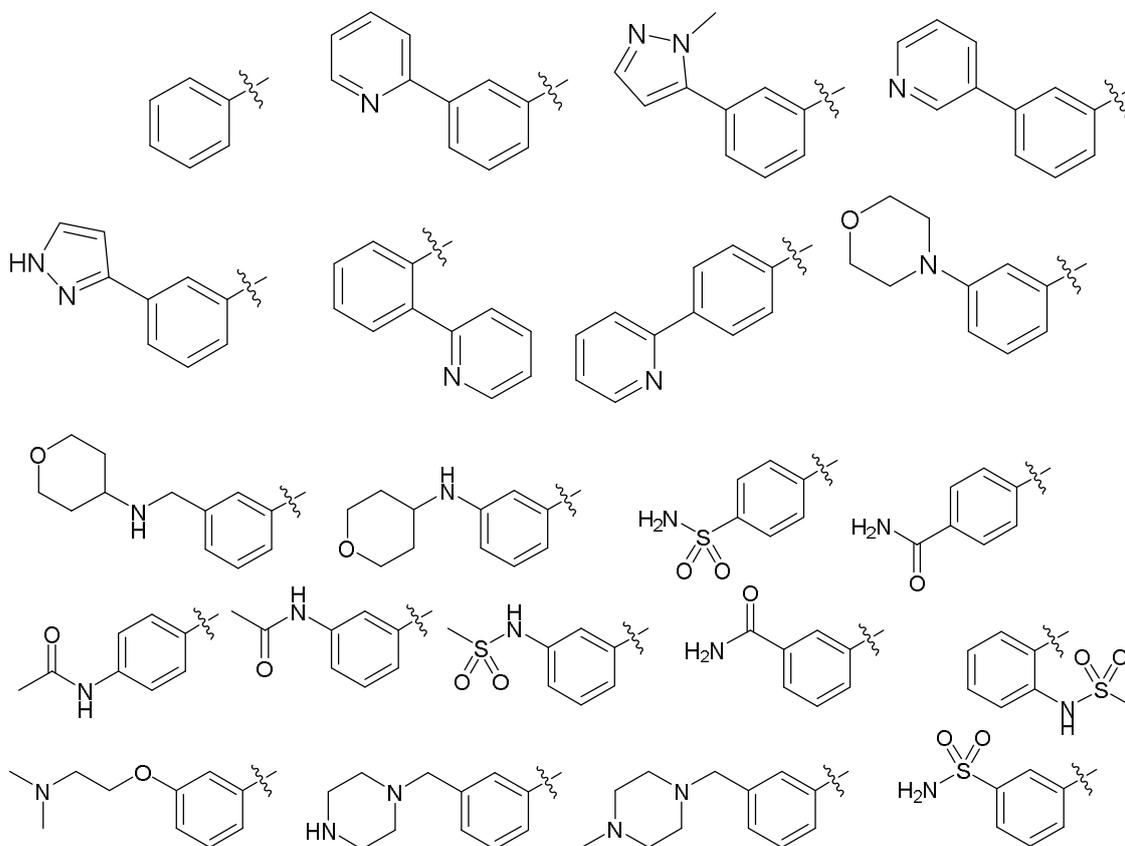
XV-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

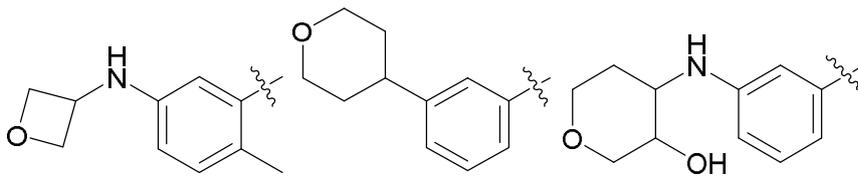
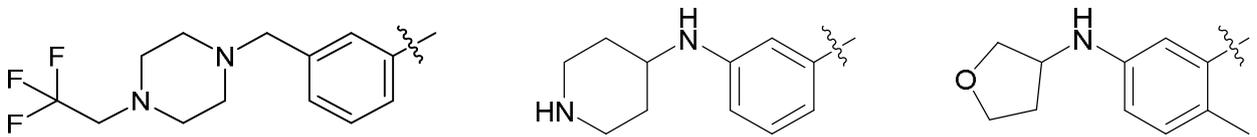
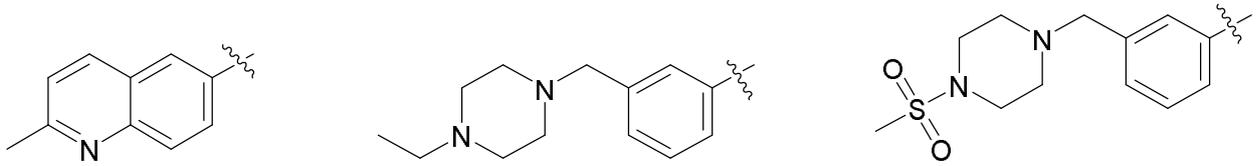
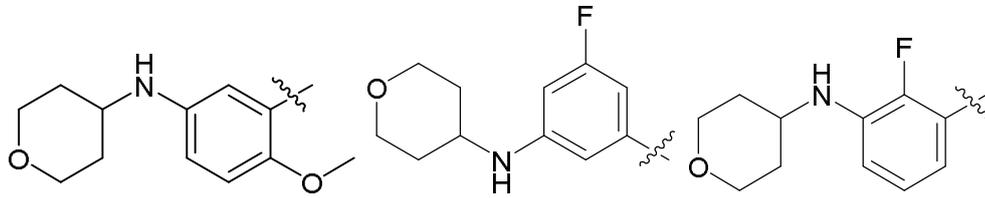
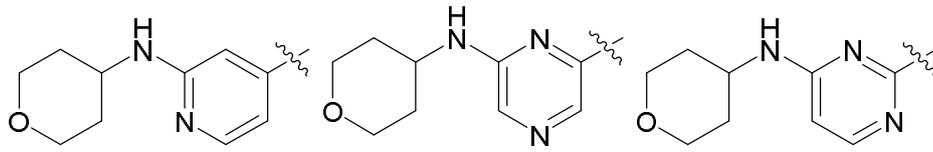
- 10 14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 12-13, donde al menos un R^y es
- heteroarilo o heterociclilo;
 - alifático opcionalmente sustituido;
 - $-N(R^B)_2$;
 - $-NHR^B$;
- 15 e) $-SO_2N(R^B)_2$; $-SO_2NHR^B$; o $-SO_2NH_2$;
- $-C(O)N(R^B)_2$; $-C(O)NHR^B$; o $-C(O)NH_2$;
 - $-NR^B C(O)R^A$; $-NHC(O)R^A$; o $-NHC(O)CH_3$;
 - $-NR^B SO_2R^A$; $-NHSO_2R^A$; o $-NHSO_2CH_3$; o
 - $-OR^A$.
- 20 15. El compuesto de la reivindicación 14, donde al menos un R^y es
- un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre;
 - un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre;
- 25 c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;
- $-N(R^B)_2$, donde un R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} ;
 - $-N(R^B)_2$, donde un R^B es heteroarilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} ;
 - $-NHR^B$, donde un R^B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, y el otro R^B es alquilo C_{1-4} ;
- 30 g) $-N(R^B)_2$, donde R^B es heterociclilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o cicloalquilo opcionalmente sustituido; o
- $-OR^A$, donde R^A es heterociclilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o

cicloalquilo opcionalmente sustituido.

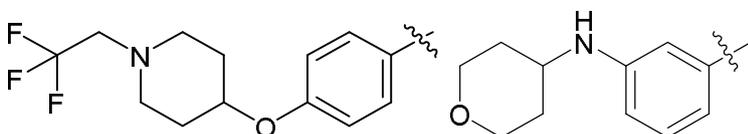
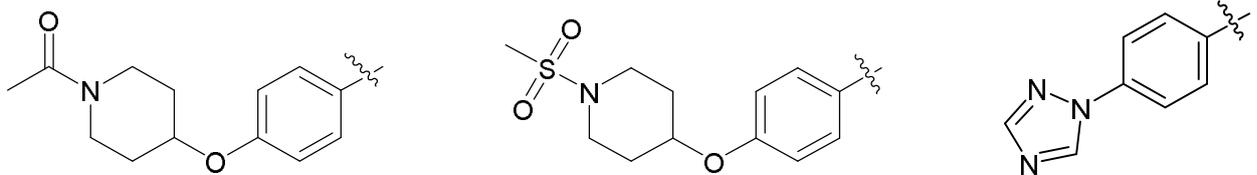
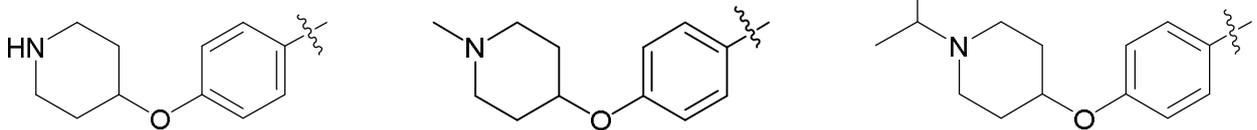
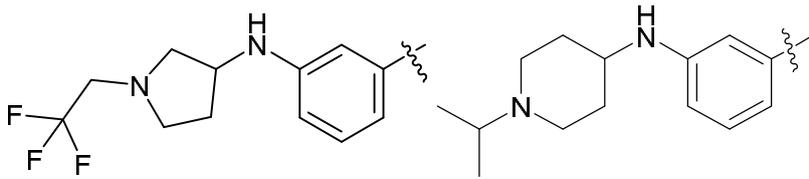
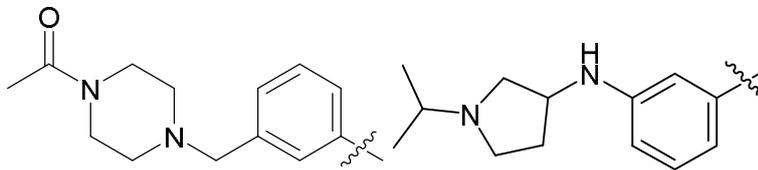
16. El compuesto de la reivindicación 15, donde al menos un R^y es
- un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos;
 - un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre;
 - un heterociclilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, y azufre;
 - un heterociclilo de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre; o
 - alquilo C₁₋₆ sustituido con un arilo, heteroarilo, o heterociclilo.
17. El compuesto de la reivindicación 16, donde al menos un R^y es
- piridilo;
 - pirazol opcionalmente sustituido;
 - pirrol;
 - pirrolidina opcionalmente sustituida;
 - piperazina opcionalmente sustituida;
 - morfolina; o
 - CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo, o -CH₂-heterociclilo.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde Ar se selecciona del grupo que consiste en:



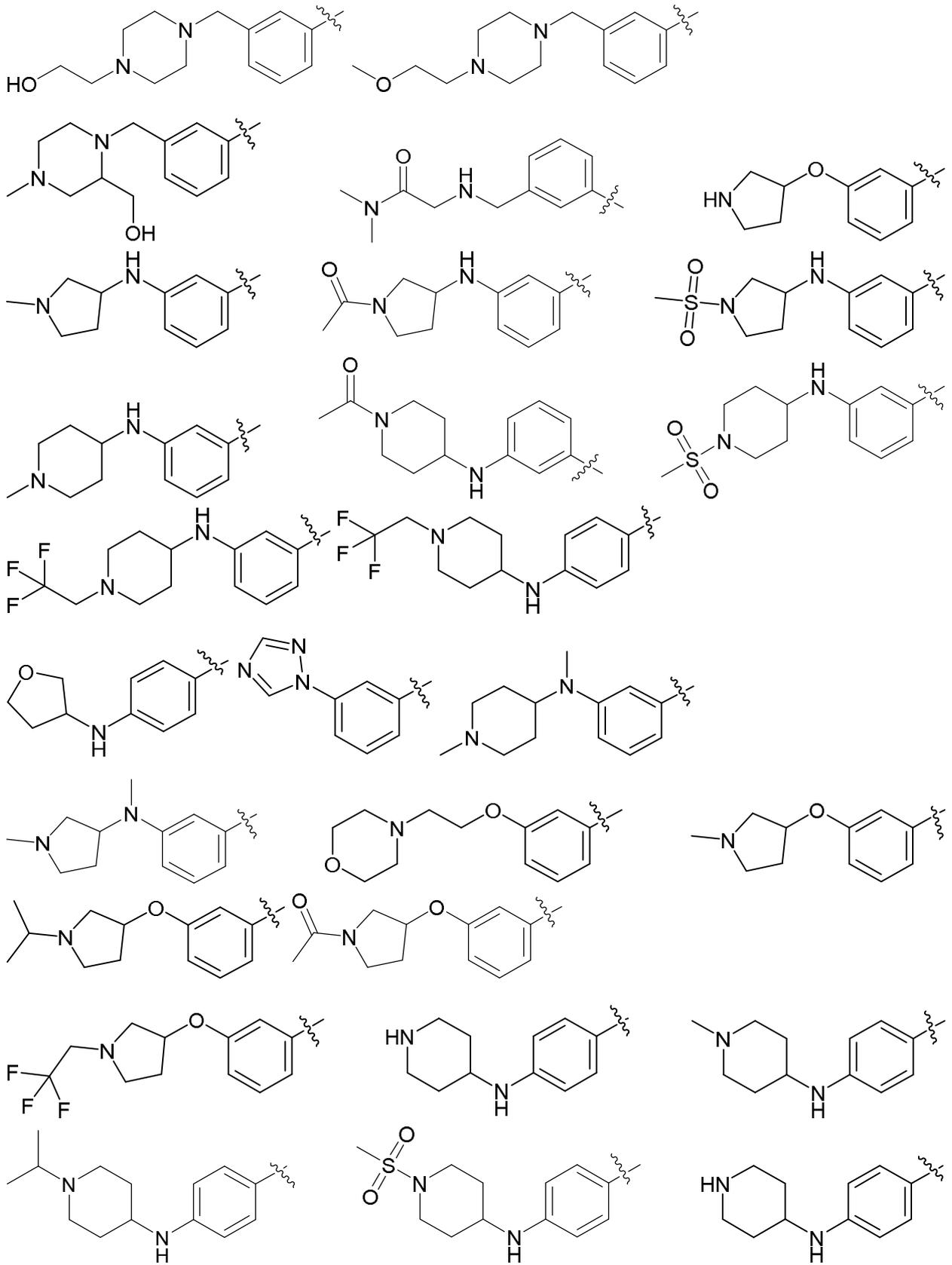
20

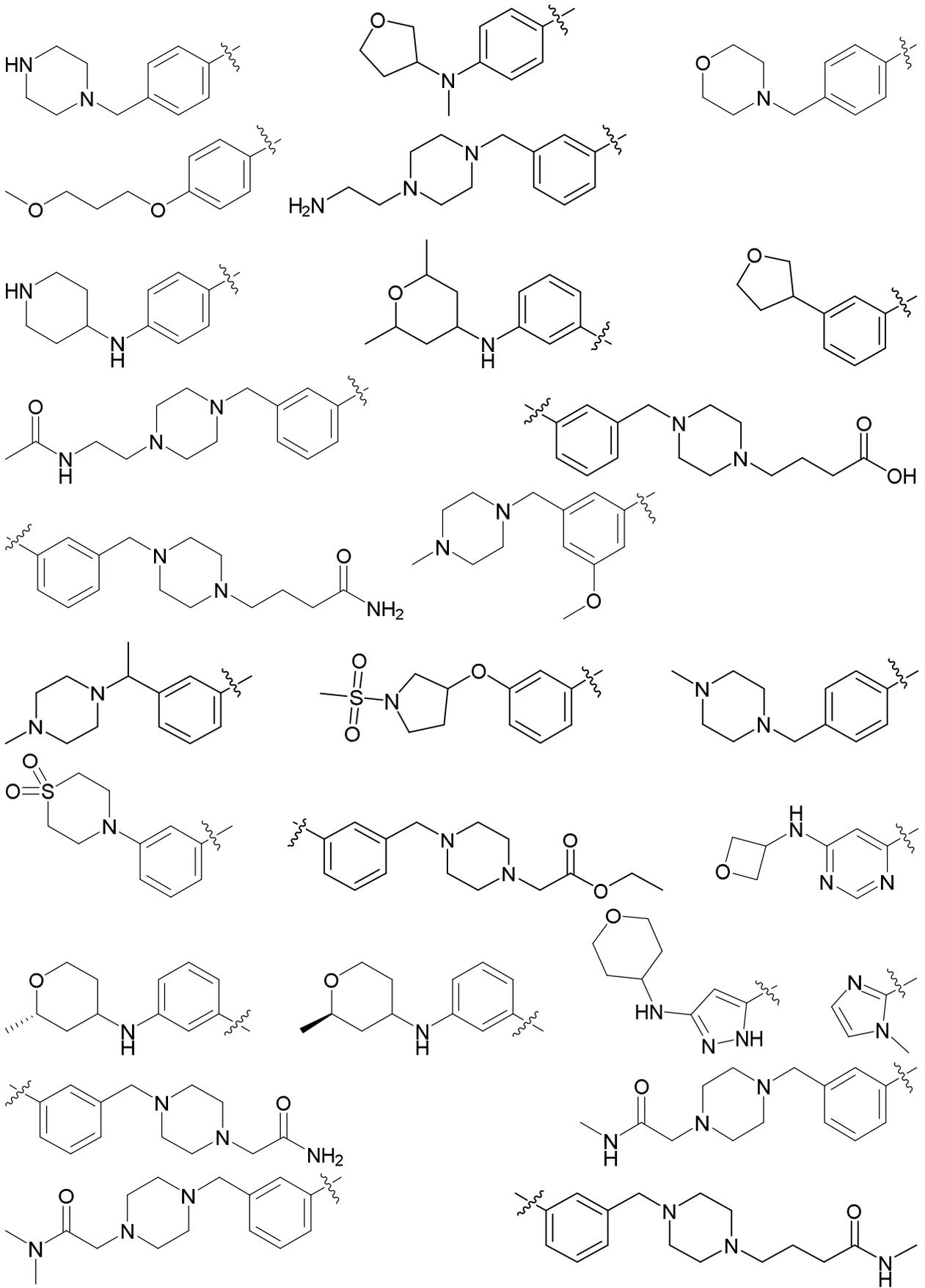


5



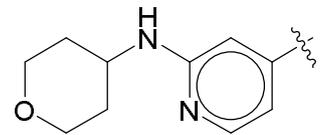
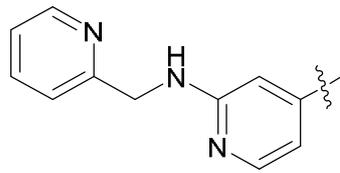
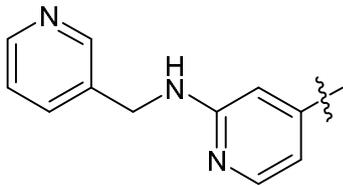
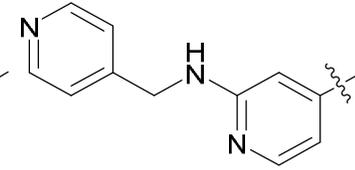
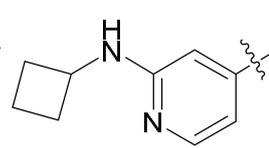
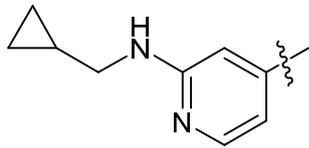
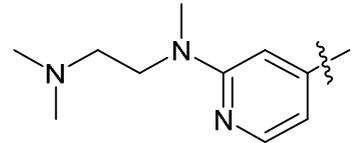
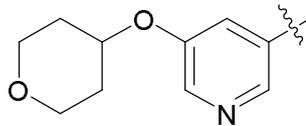
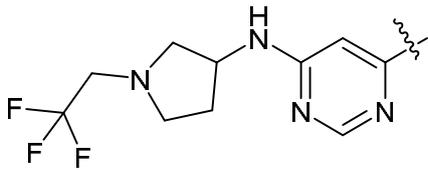
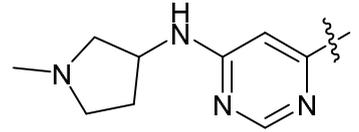
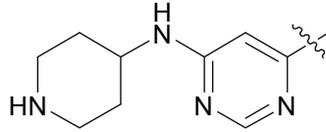
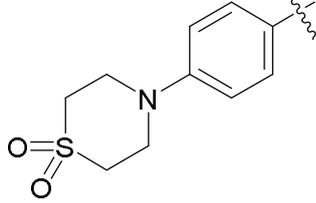
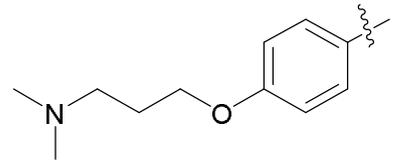
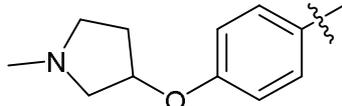
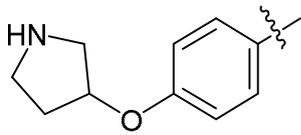
10



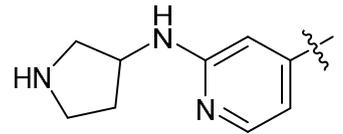
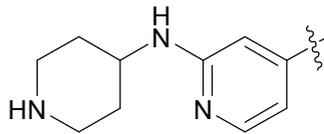
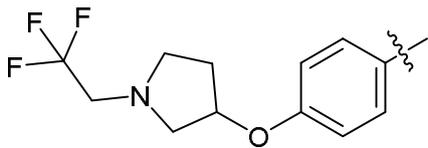
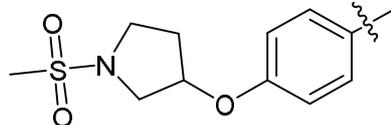
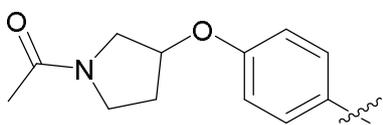
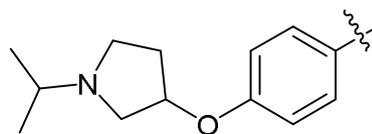
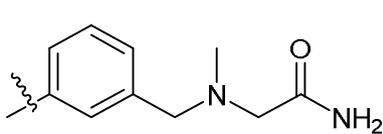
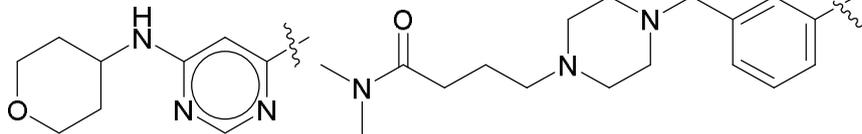


5

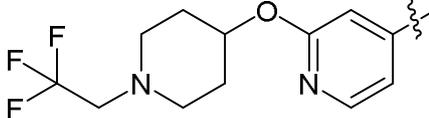
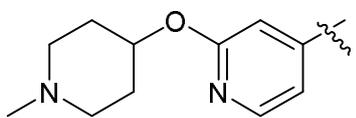
10

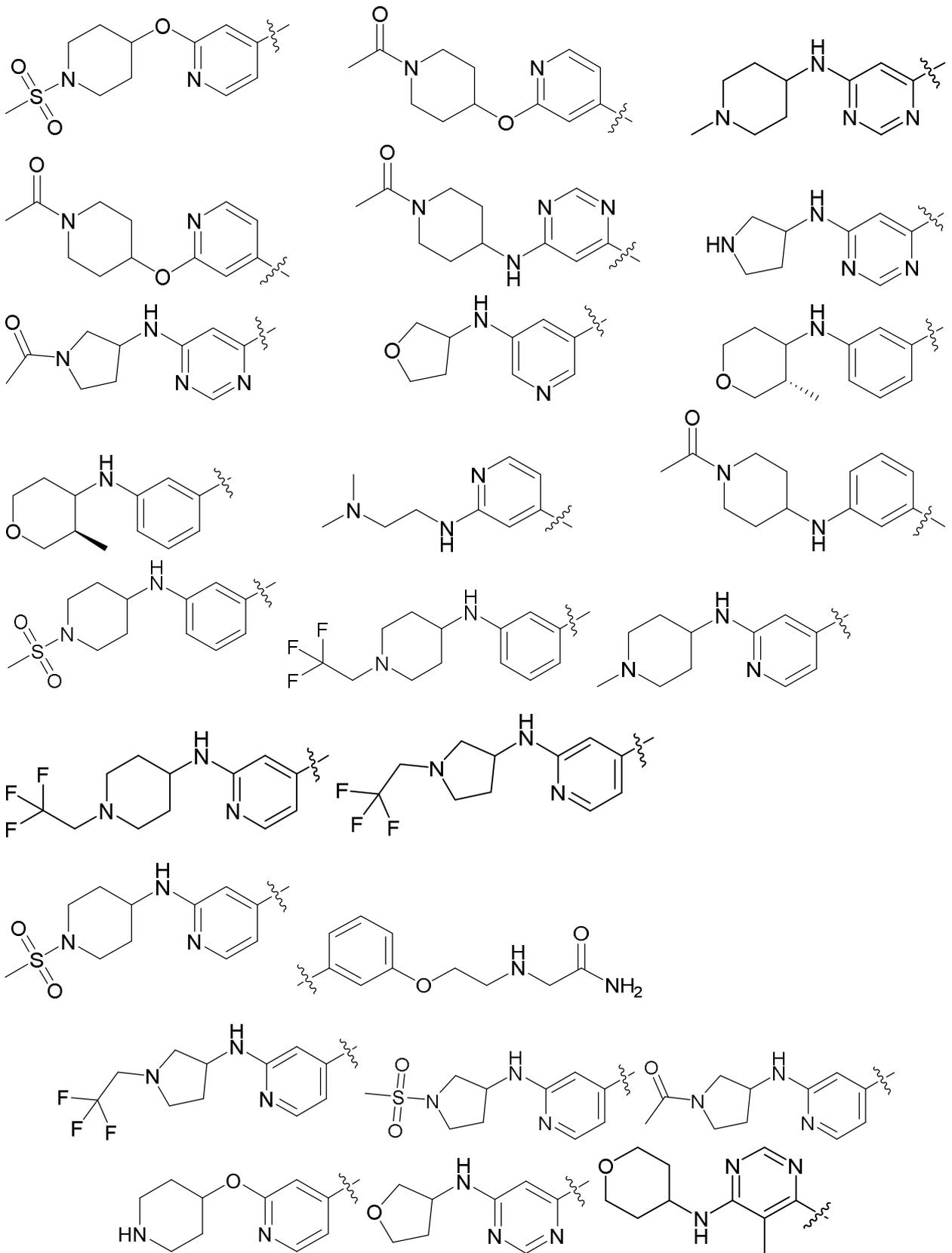


5

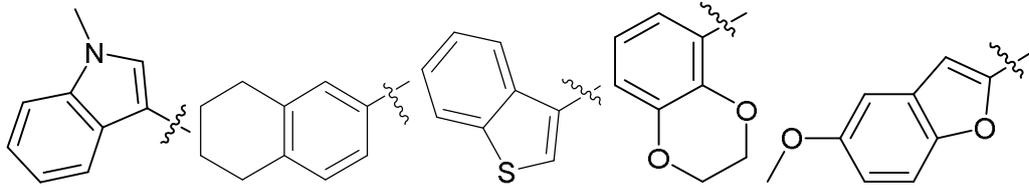
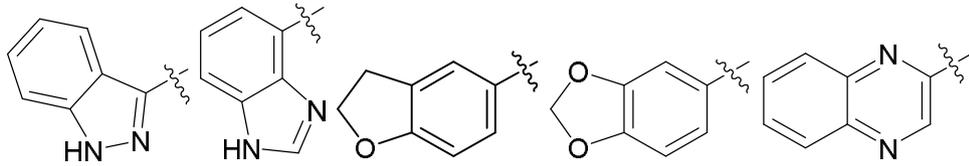
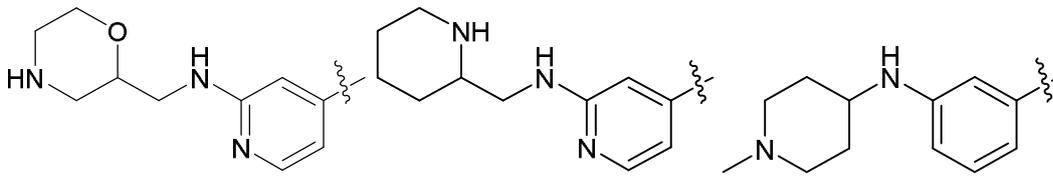
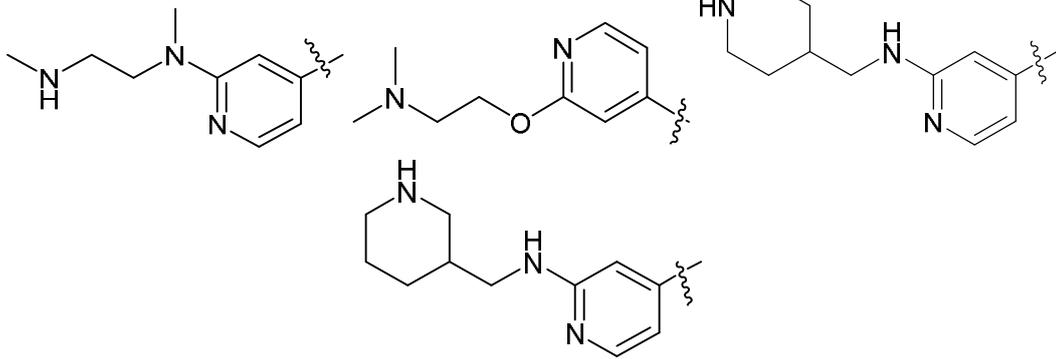


10

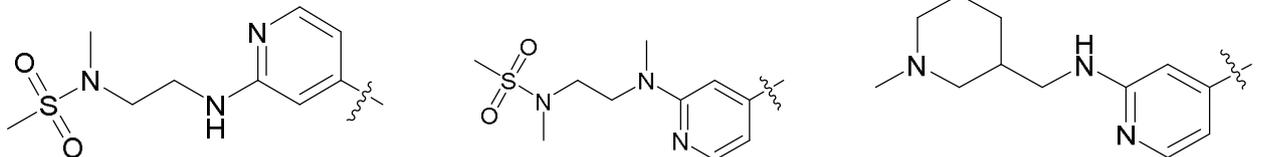
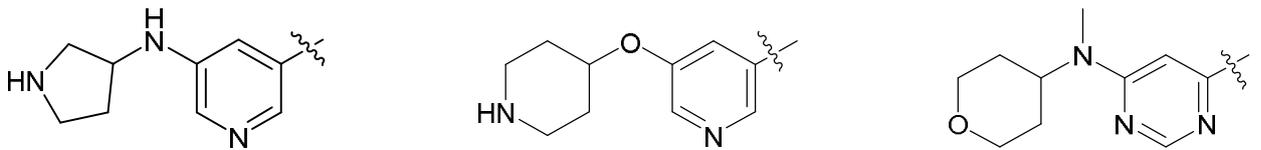
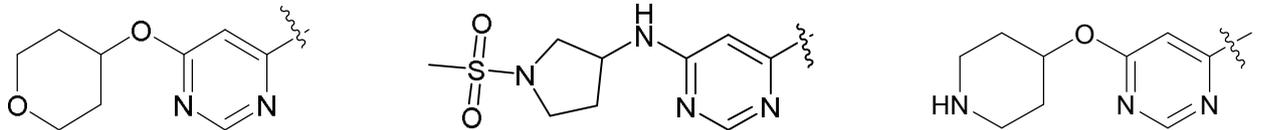
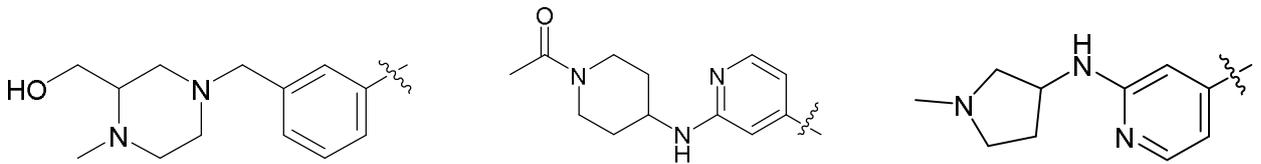
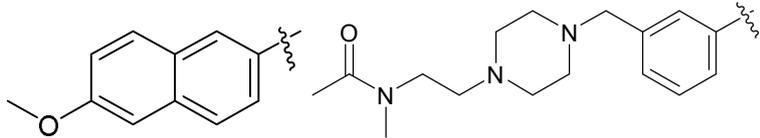




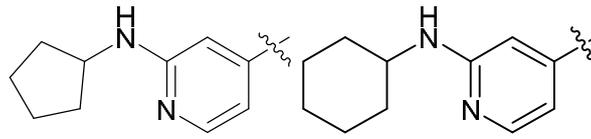
5



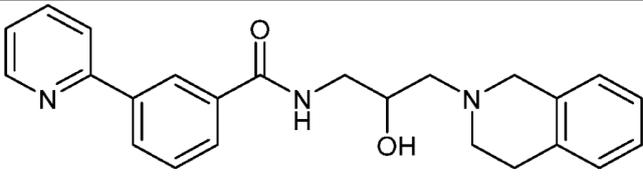
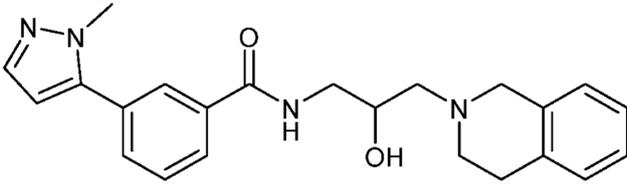
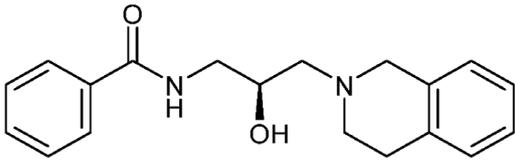
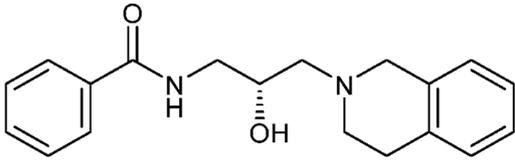
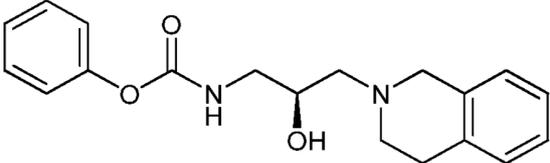
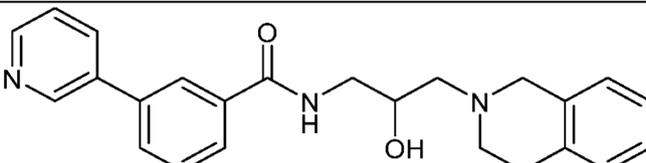
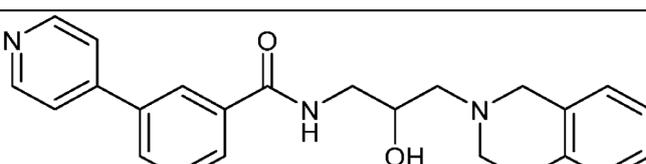
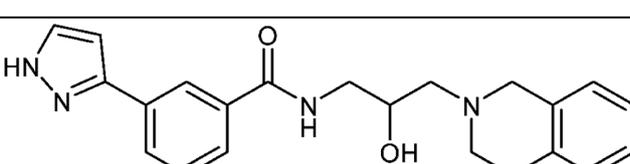
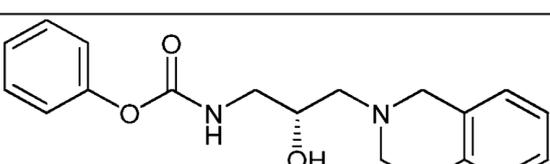
5

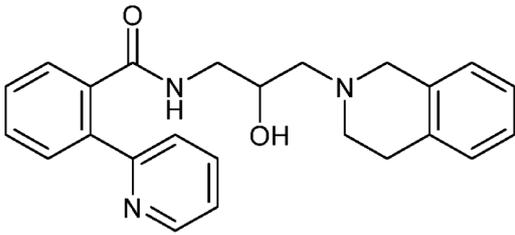
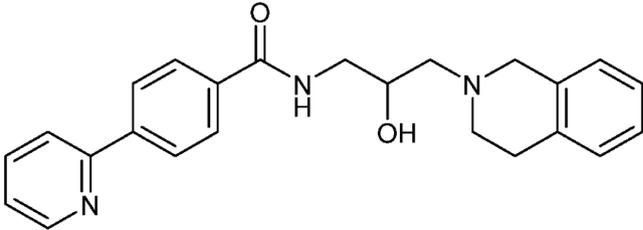
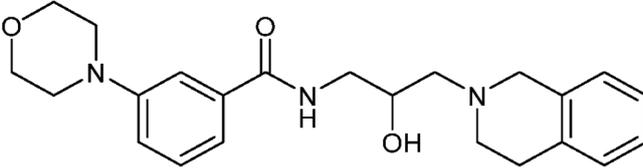
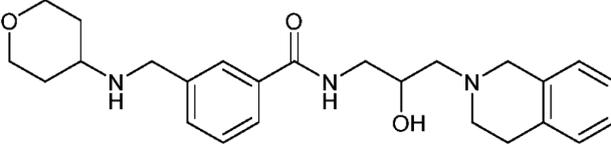
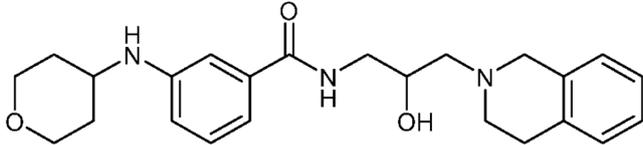
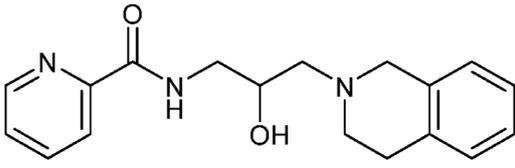
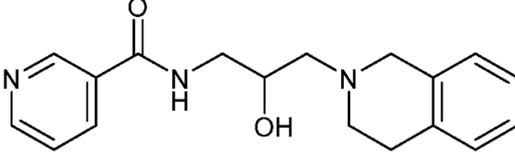
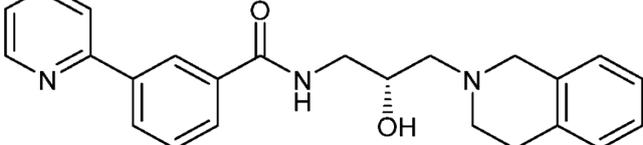
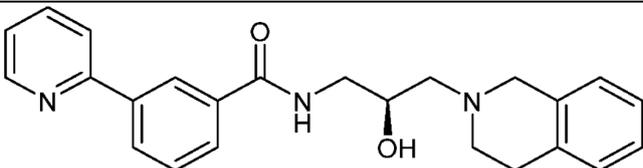


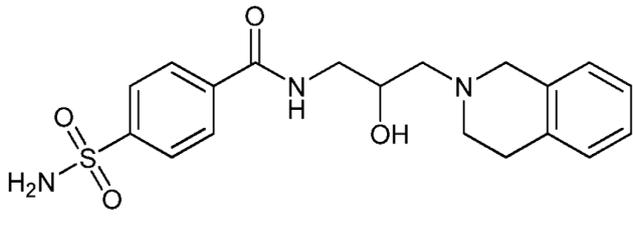
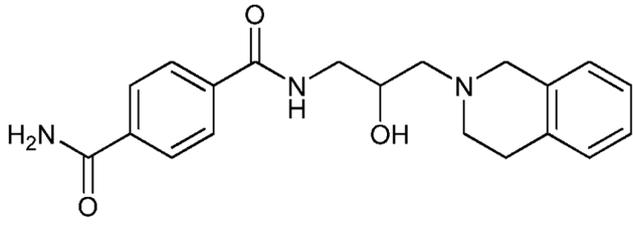
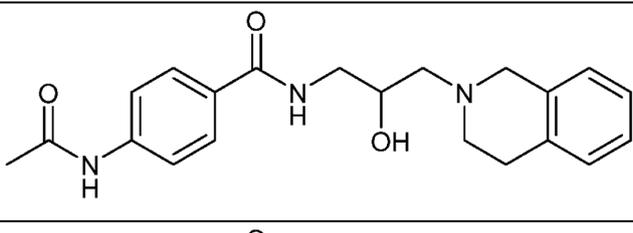
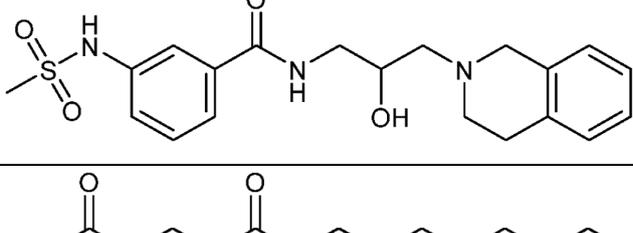
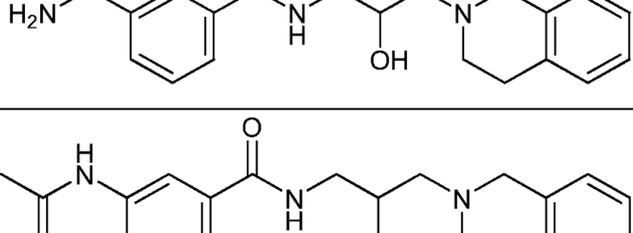
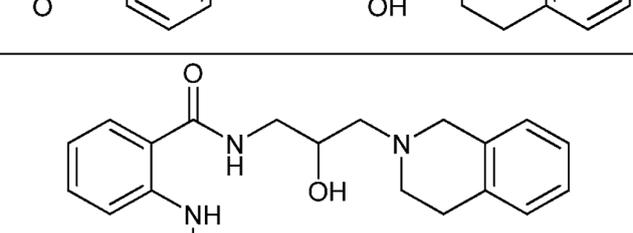
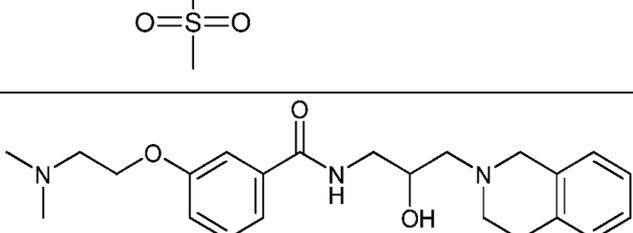
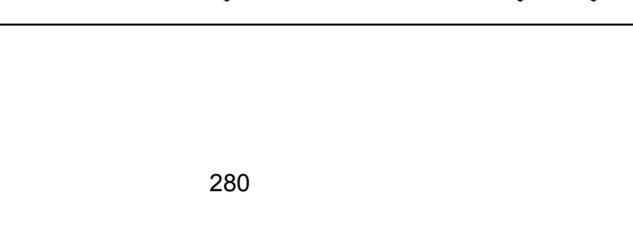
10

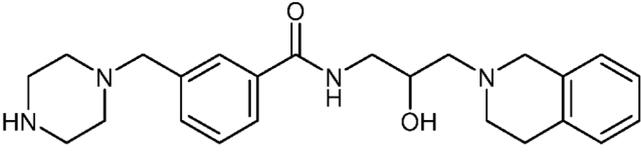
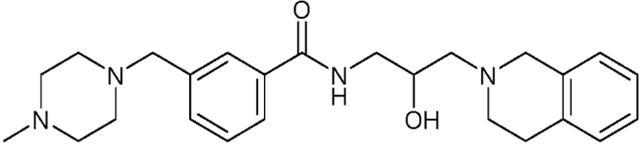
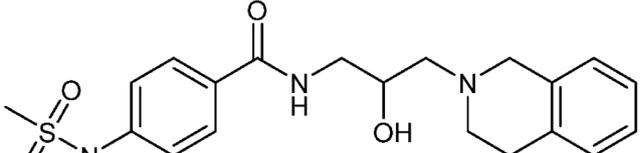
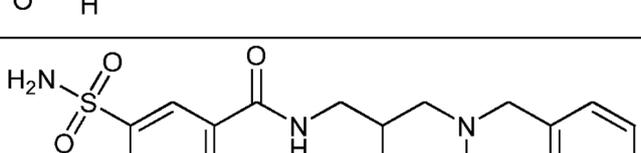
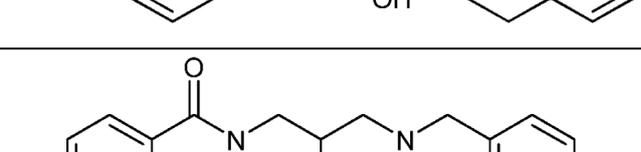
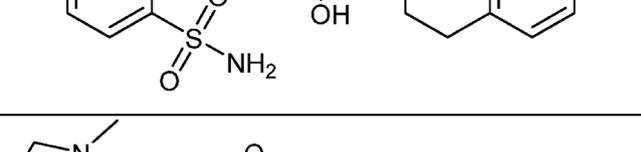
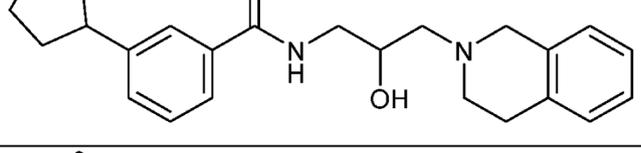
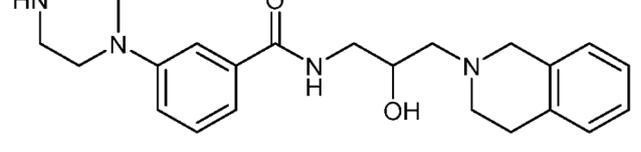
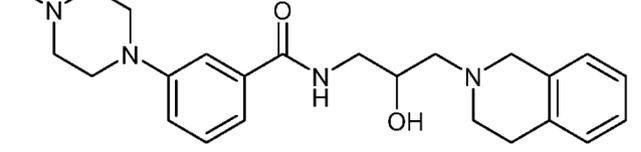


19. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

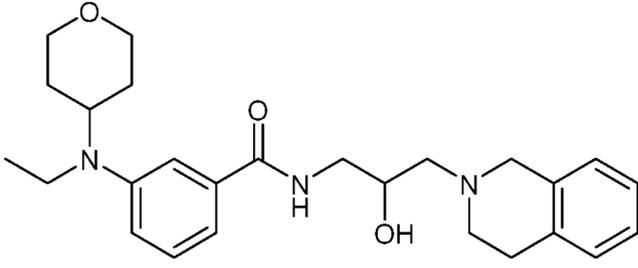
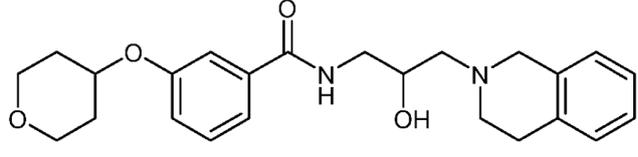
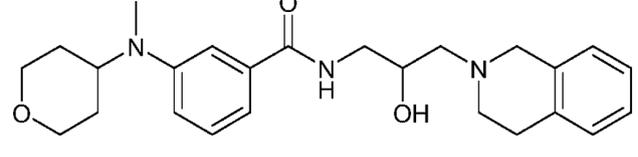
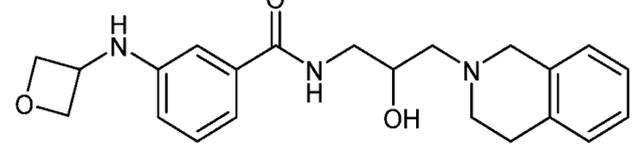
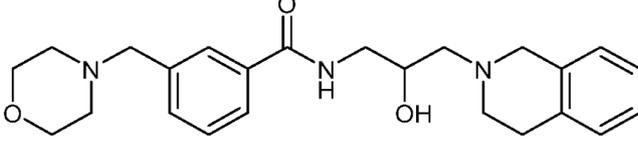
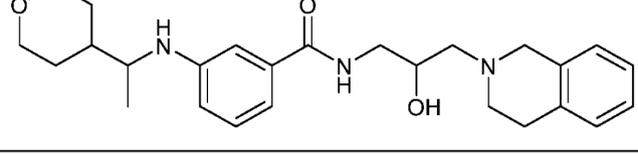
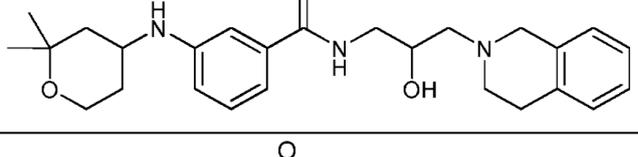
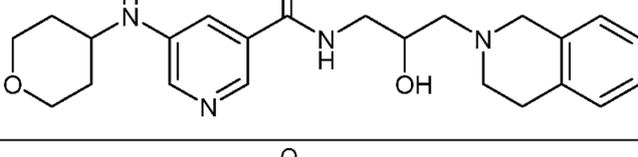
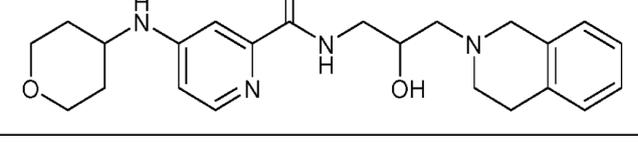
1	
2	
3	
4	
7	
8	
9	
10	
11	

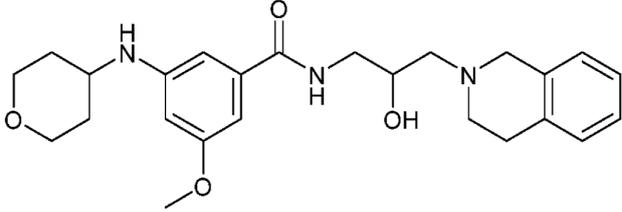
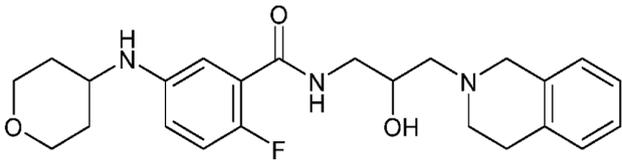
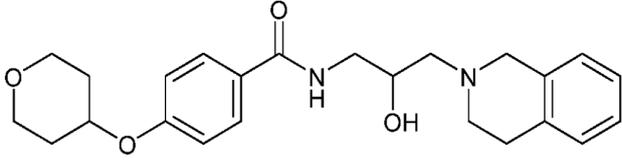
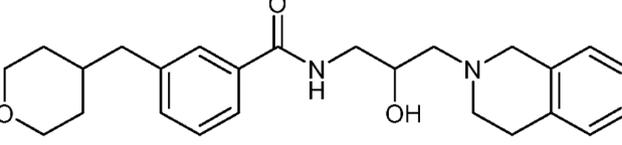
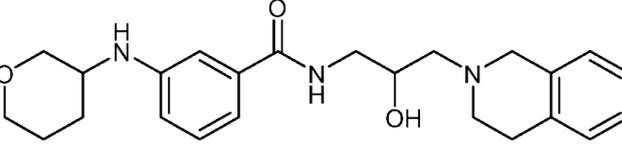
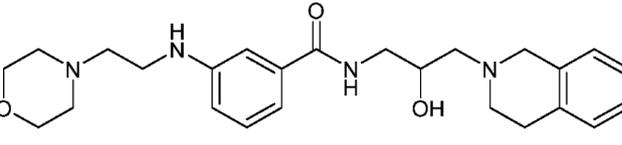
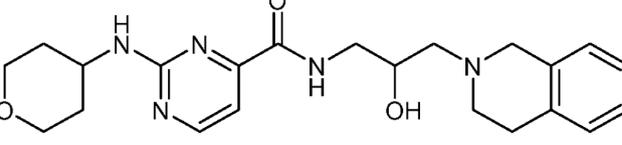
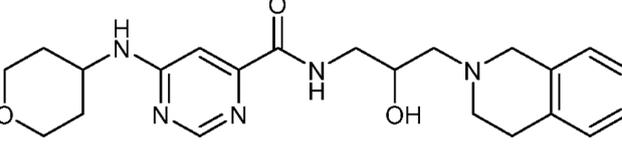
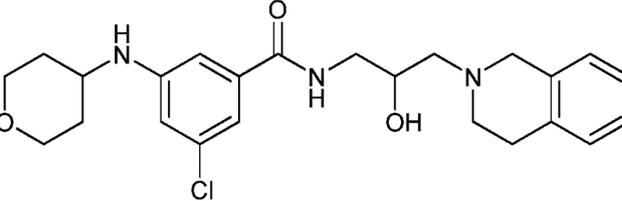
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

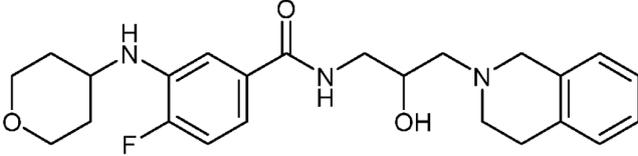
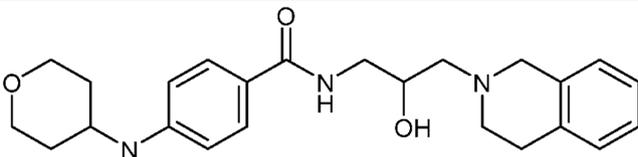
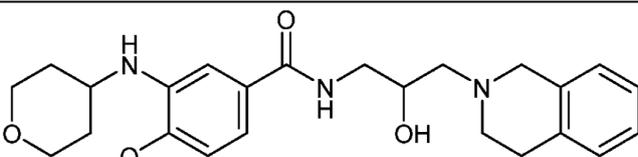
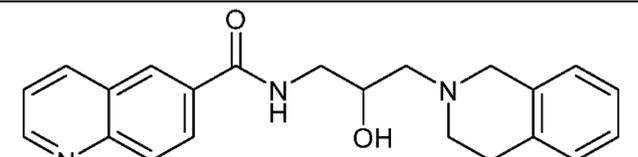
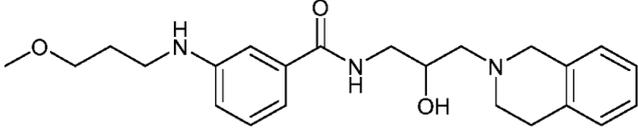
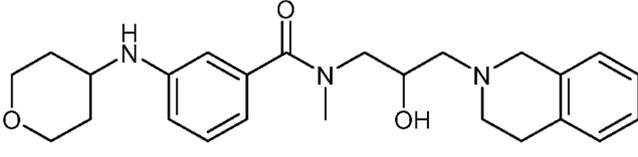
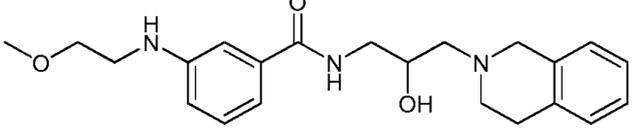
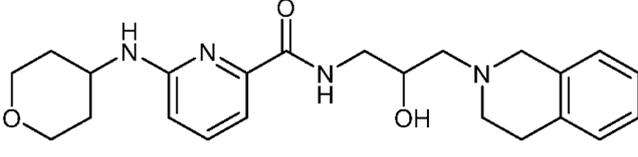
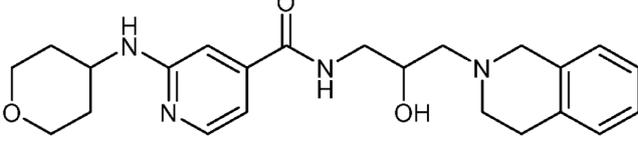
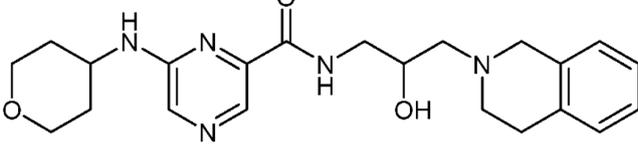
21	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>
22	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>
23	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>
24	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>
25	 <chem>NC(=O)c1cccc(c1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>
26	 <chem>CC(=O)Nc1cccc(c1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>
27	 <chem>NS(=O)(=O)Nc1ccccc1C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>
28	 <chem>CN(C)CCOCc1ccc(cc1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3N2</chem>

29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

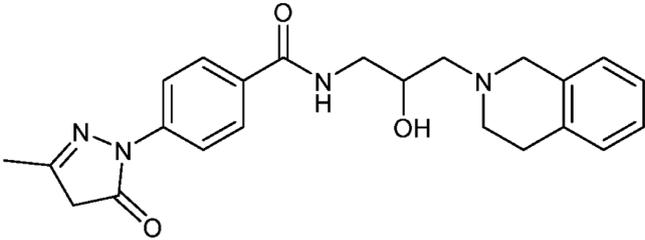
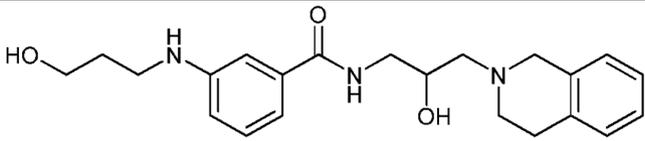
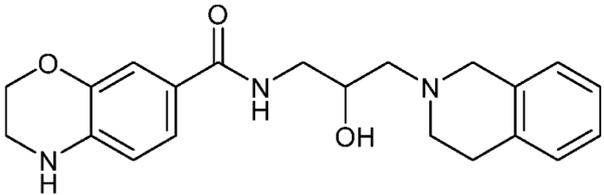
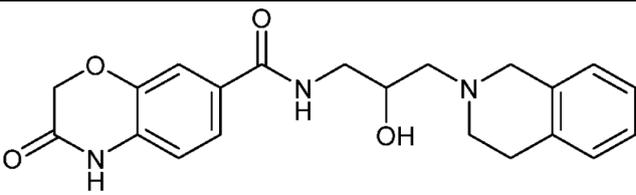
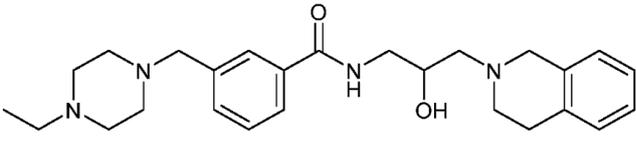
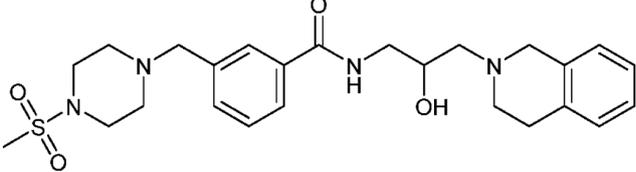
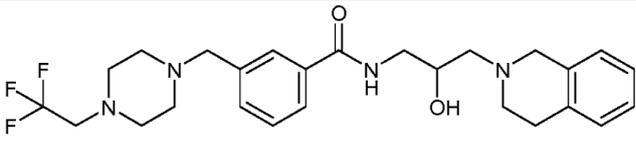
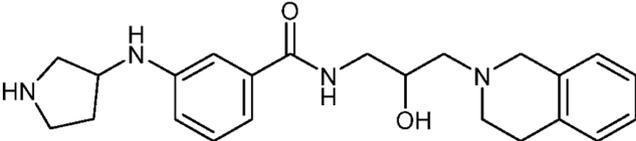
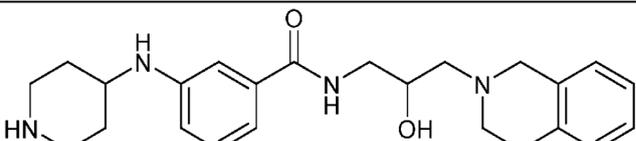
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

47	 <chem>CCN(C1CCOCC1)c2ccc(cc2)C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>
48	 <chem>C1CCOCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>
49	 <chem>C1CCOCC1Nc2ccc(cc2)C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>
50	 <chem>C1CCOCC1Nc2ccc(cc2)C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>
51	 <chem>C1CCNCC1Cc2ccc(cc2)C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>
52	 <chem>CC(C)Nc1ccc(cc1)C(=O)NCC(O)CN2Cc3ccccc3CC2</chem>
53	 <chem>CC1(C)CCOCC1Nc2ccc(cc2)C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>
54	 <chem>C1CCOCC1Nc2ccncc2C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>
55	 <chem>C1CCOCC1Nc2ccncc2C(=O)NCC(O)CN3Cc4ccccc4CC3</chem>

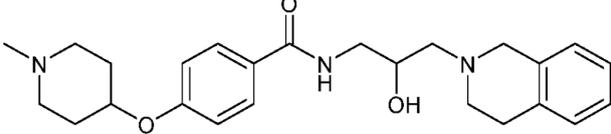
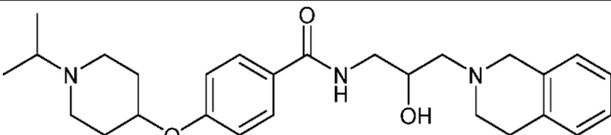
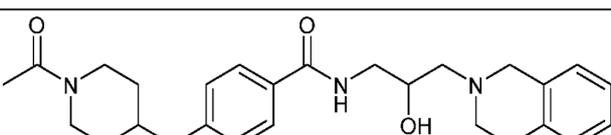
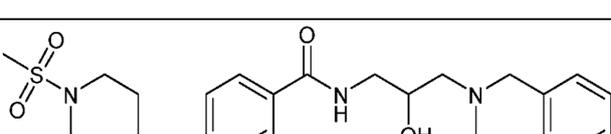
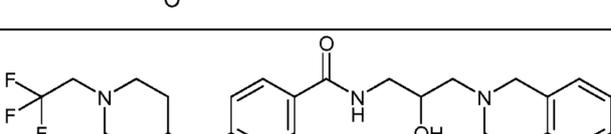
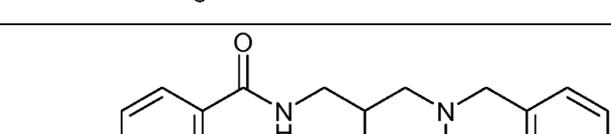
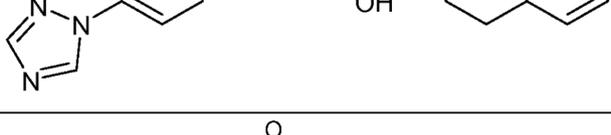
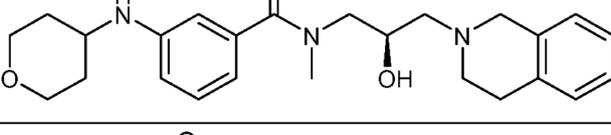
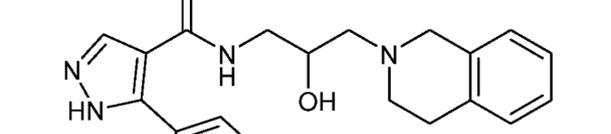
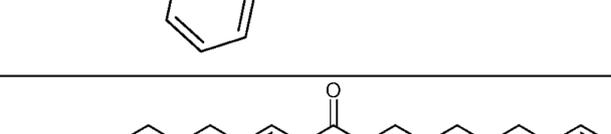
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

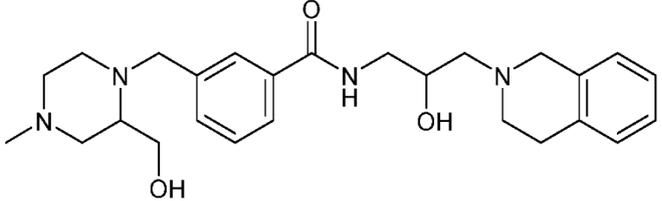
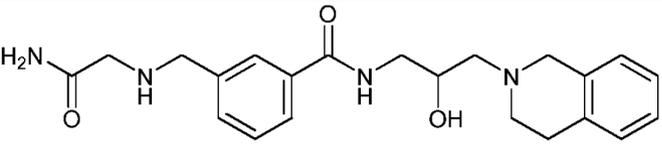
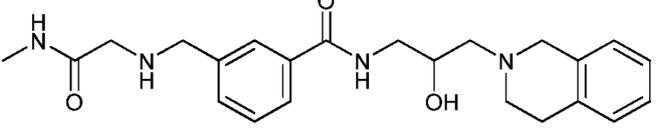
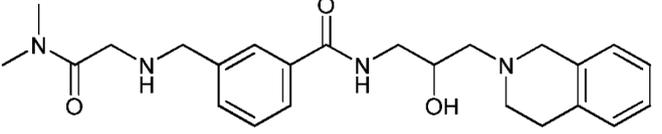
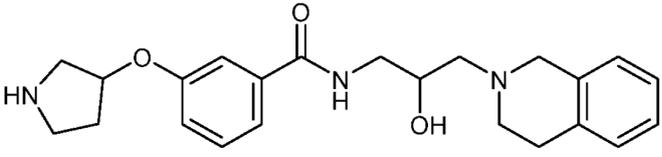
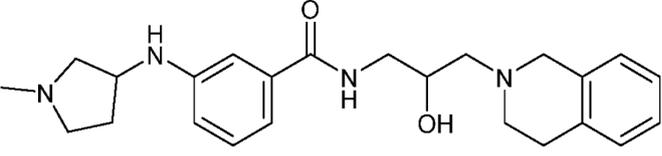
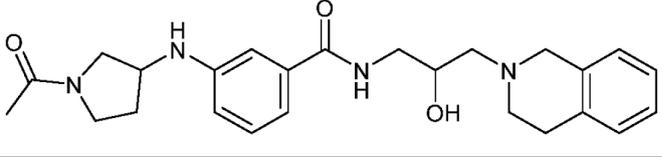
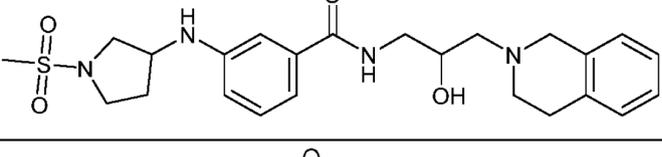
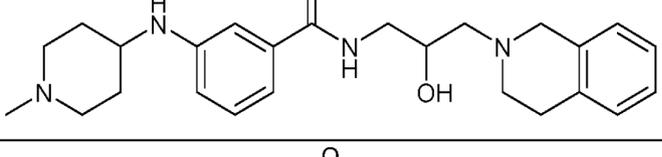
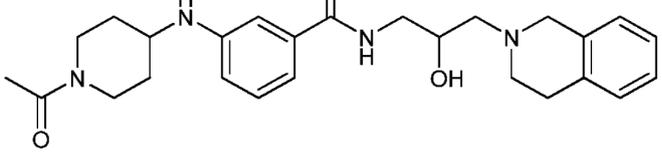
65	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3cc(F)ccc3N4CCOCC4</chem>
66	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3ccc(N4CCOCC4)cc3</chem>
67	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3cc(OC)ccc3N4CCOCC4</chem>
68	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3ccc4c(c3)ncn4</chem>
69	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3cccc(c3)NCCOC</chem>
71	 <chem>O=C(N(C)CC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3ccc(N4CCOCC4)cc3</chem>
72	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3cccc(c3)NCCOC</chem>
73	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3ccncc3N4CCOCC4</chem>
74	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3ccncc3N4CCOCC4</chem>
75	 <chem>O=C(NCC(O)CN1c2ccccc2CC1)c3ccncc3N4CCOCC4</chem>

76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

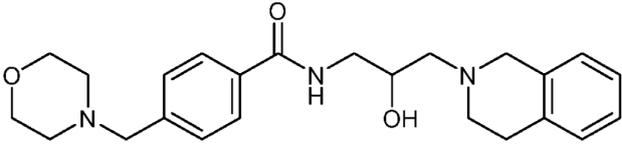
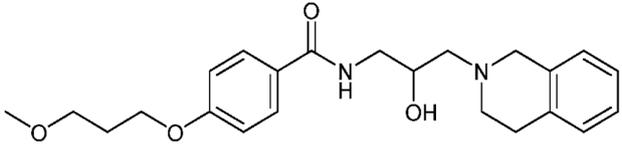
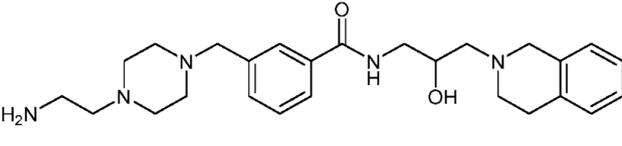
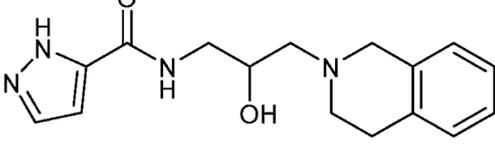
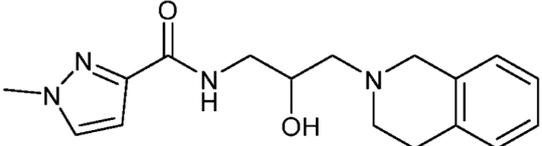
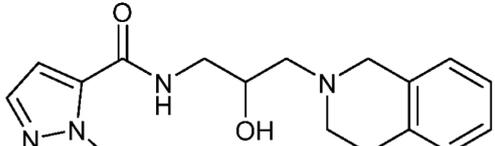
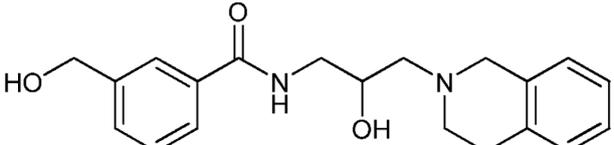
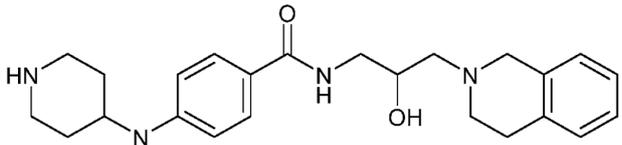
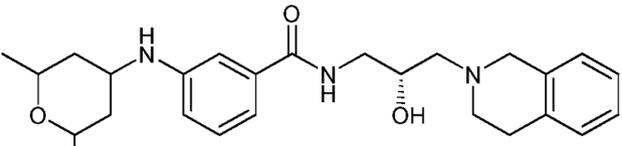
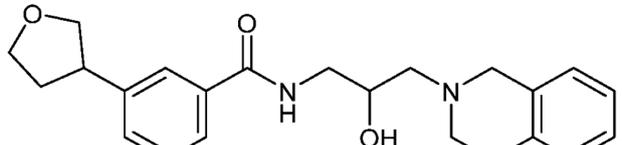
95	<chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC(O)CN2CC3=CC=CC=C3N2)N1</chem>
96	<chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC(O)CN2CC3=CC=CC=C3N2)N1</chem>
97	<chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC(O)CN2CC3=CC=CC=C3N2)N1</chem>
98	<chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC(O)CN2CC3=CC=CC=C3N2)N1O</chem>
99	<chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC(O)CN2CC3=CC=CC=C3N2)C1</chem>
100	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)CC2=CC=C(C(=O)NCC(O)CN3CC4=CC=CC=C4N3)C2</chem>
101	<chem>CC(C)N1CCN1C2=CC=C(C(=O)NCC(O)CN3CC4=CC=CC=C4N3)C2</chem>
102	<chem>FC(F)(F)CN1CCN1C2=CC=C(C(=O)NCC(O)CN3CC4=CC=CC=C4N3)C2</chem>
103	<chem>CC(C)N1CCN(C1)C2=CC=C(C(=O)NCC(O)CN3CC4=CC=CC=C4N3)C2</chem>
104	<chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC(O)CN2CC3=CC=CC=C3N2)OC1</chem>

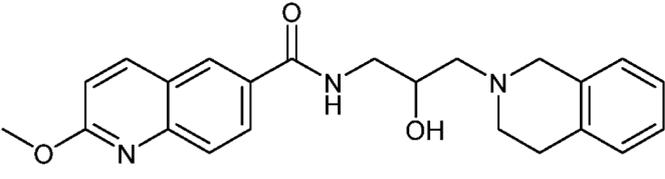
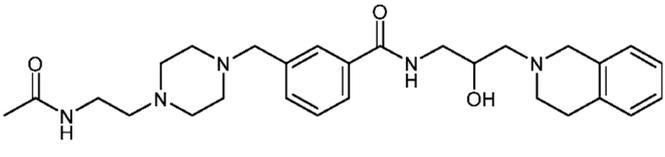
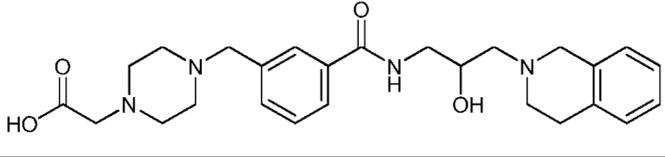
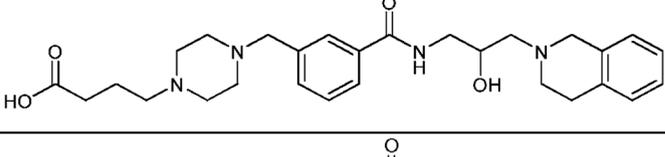
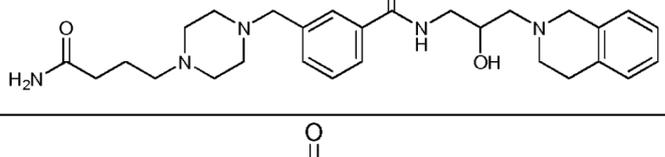
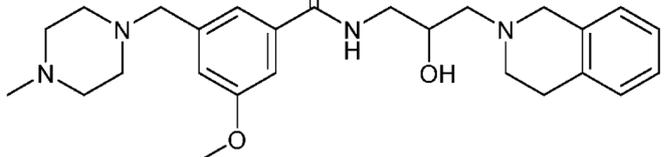
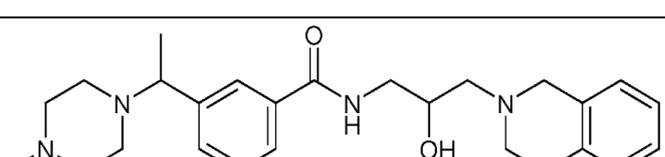
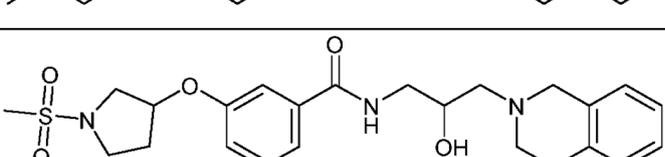
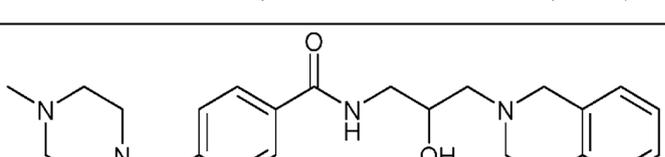
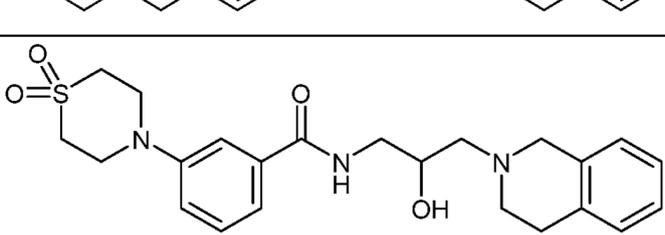
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

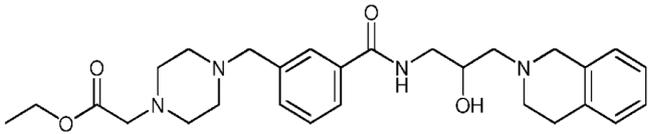
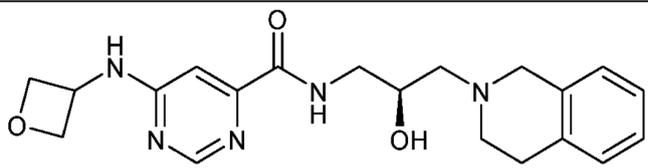
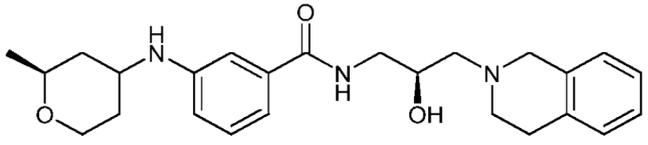
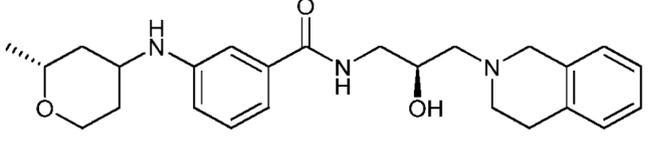
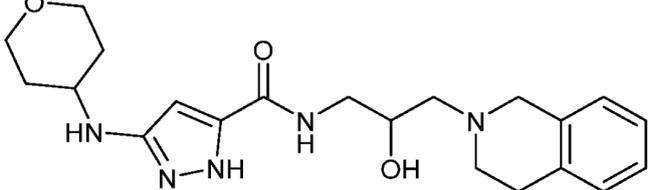
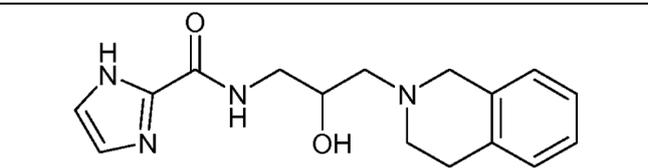
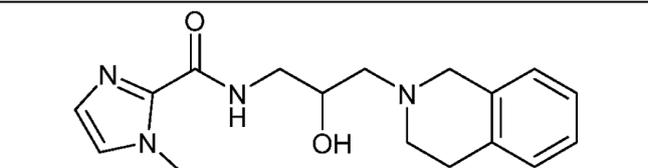
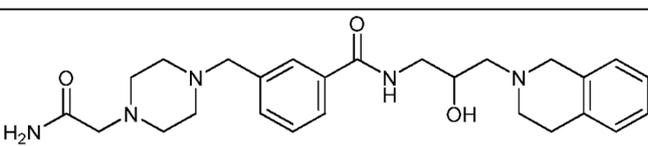
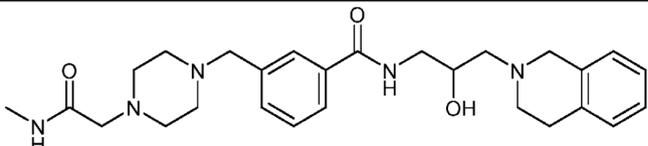
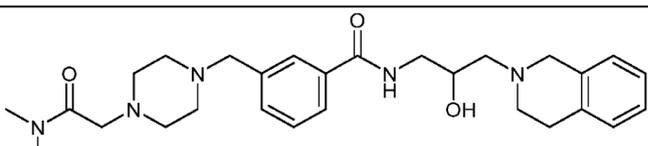
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

125	<chem>CS(=O)N1CCN(C1)Nc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
126	<chem>FC(F)(F)CN1CCN(C1)Nc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
127	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)Nc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
128	<chem>FC(F)(F)CN1CCN(C1)Nc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
129	<chem>C1CCOC1Nc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
130	<chem>C1=CN=CN1c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
131	<chem>CN1CCN(C)C1Nc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
132	<chem>CN1CCN1c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
133	<chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>
134	<chem>CN1CCN1OC2=CC=C(C=C2)C(=O)N[C@@H](O)C[C@H]3Nc4ccccc4N3</chem>

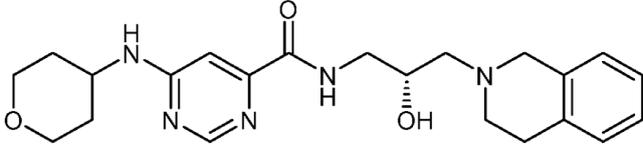
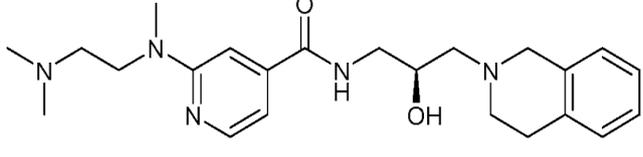
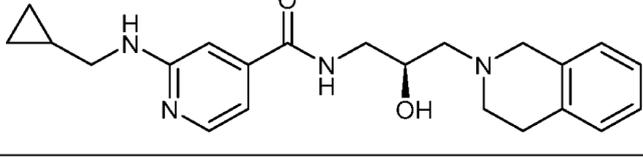
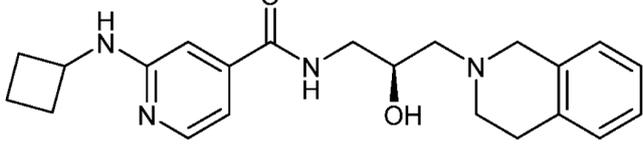
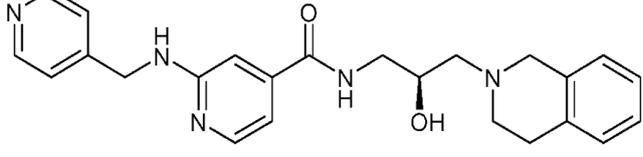
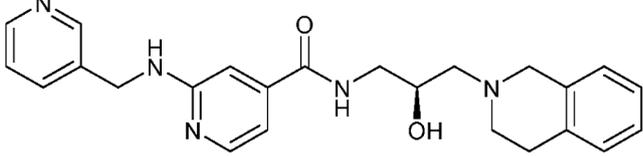
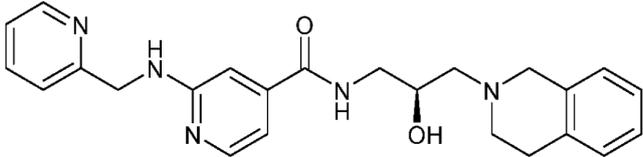
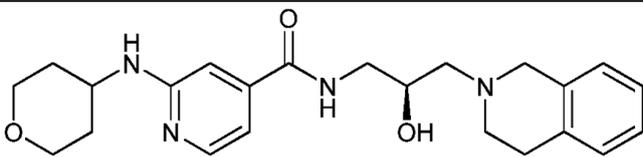
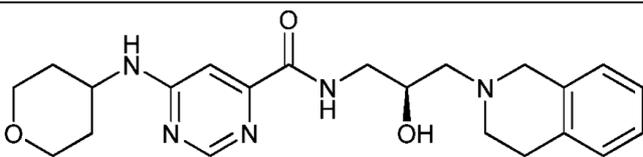
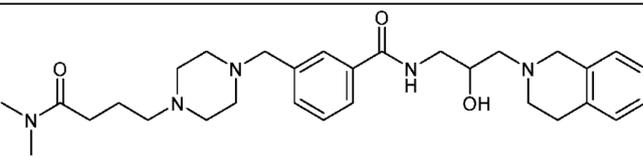
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

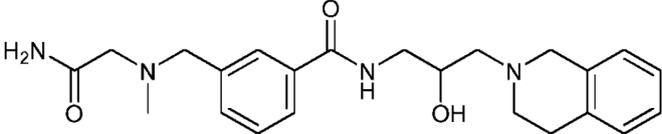
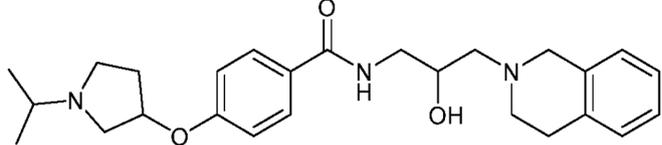
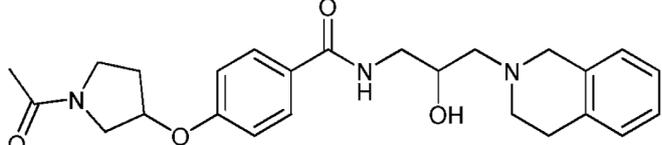
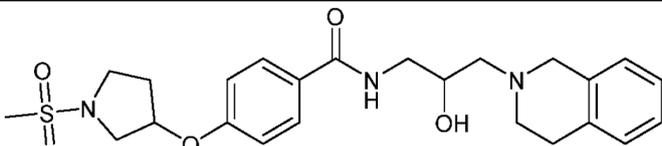
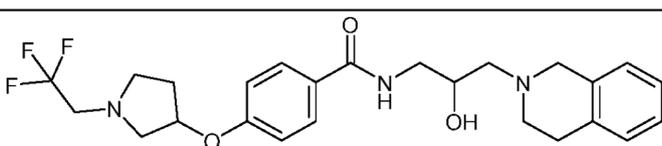
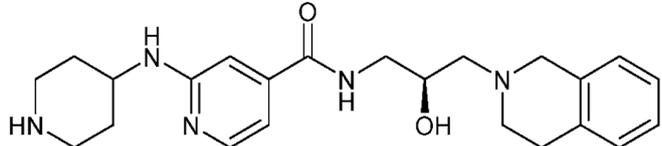
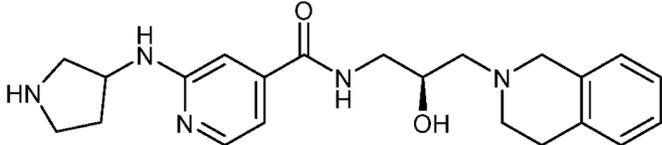
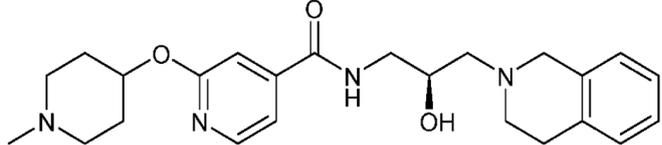
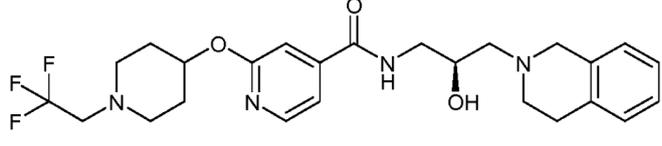
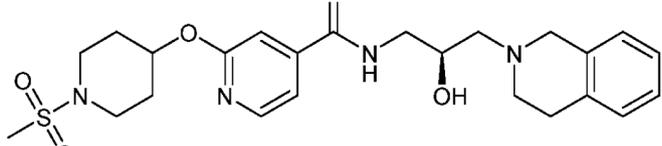
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

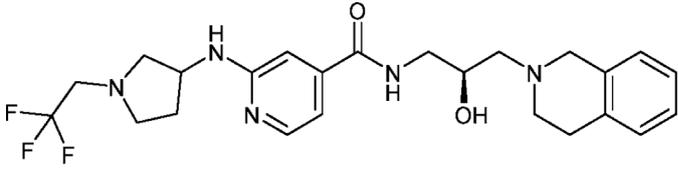
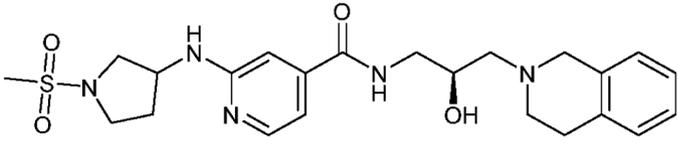
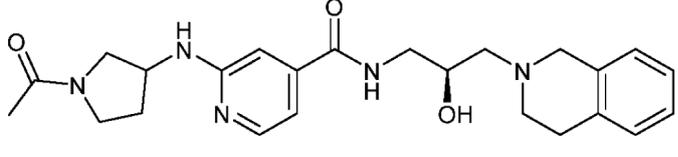
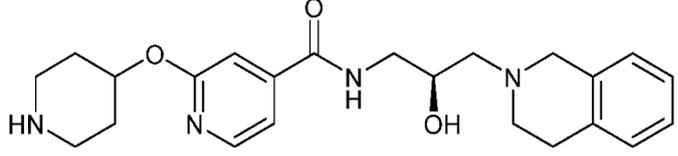
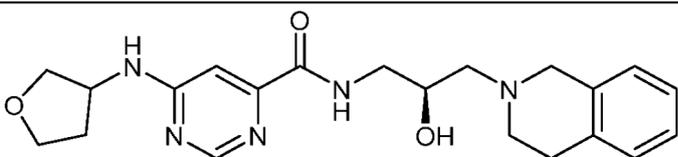
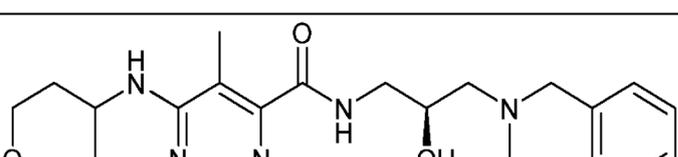
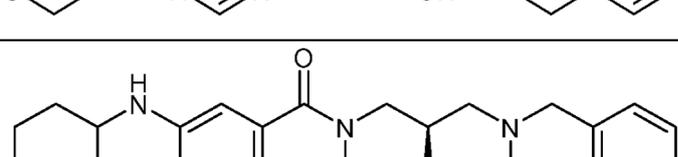
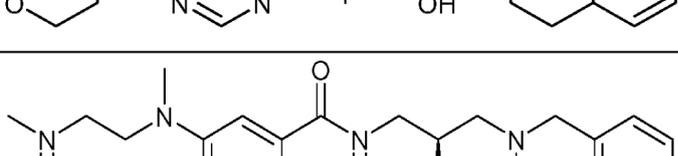
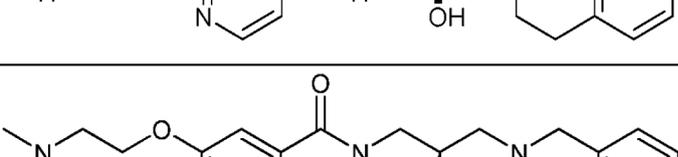
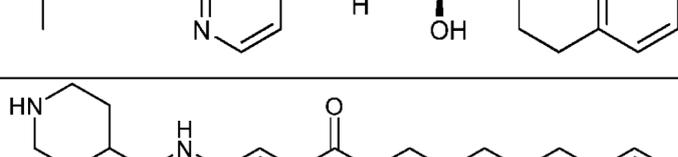
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

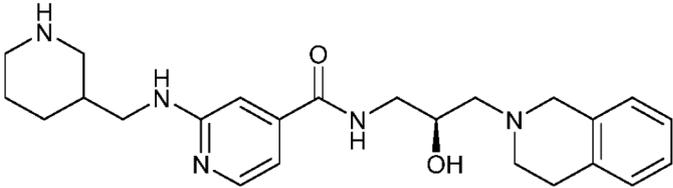
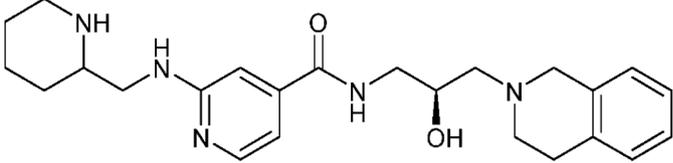
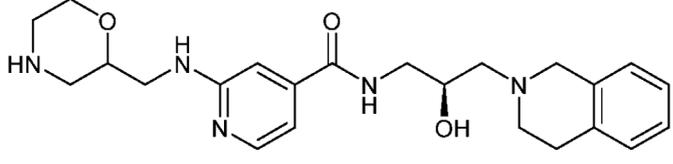
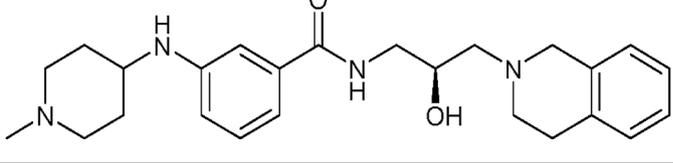
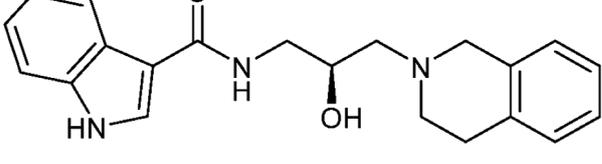
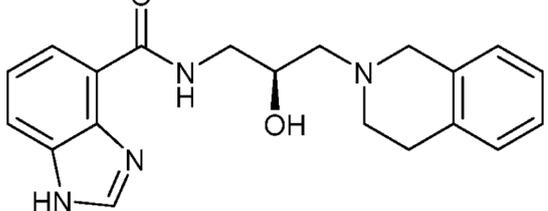
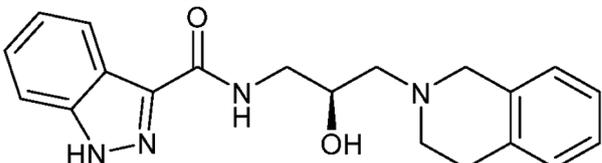
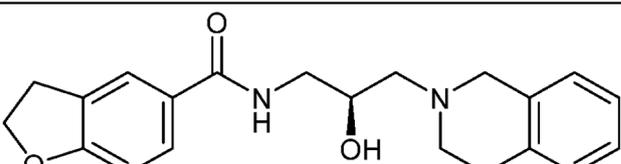
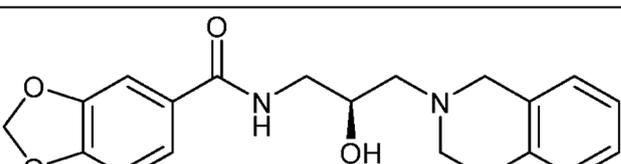
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	

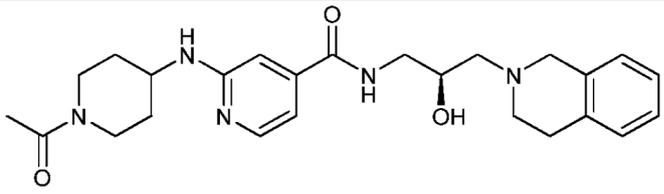
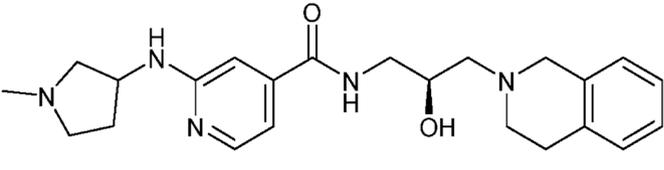
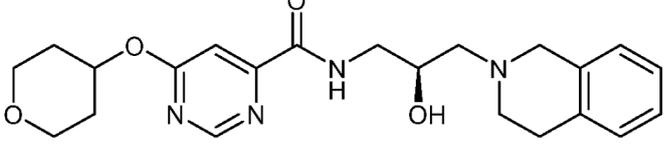
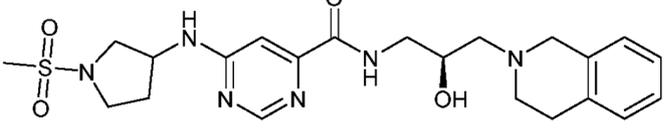
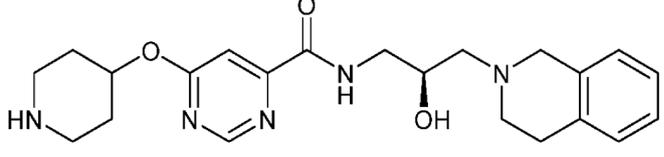
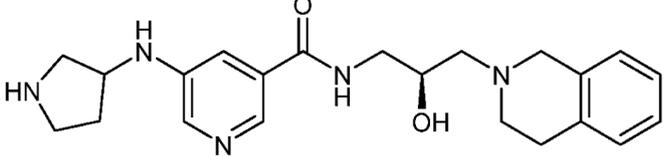
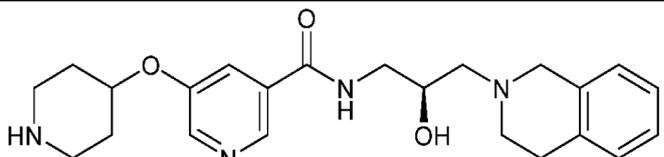
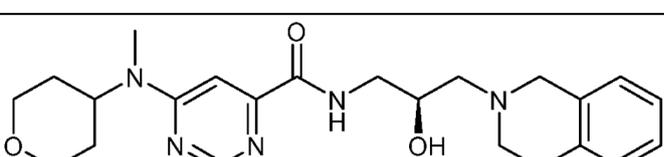
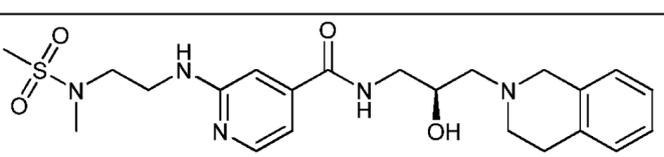
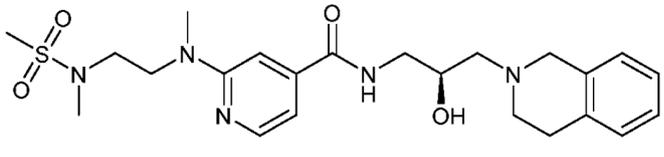
205	
206	
207	
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	

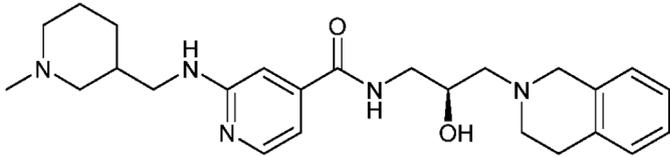
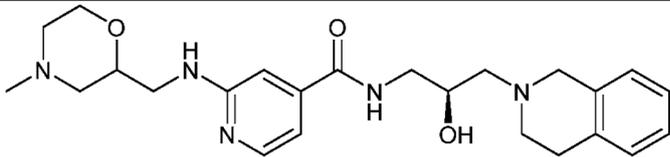
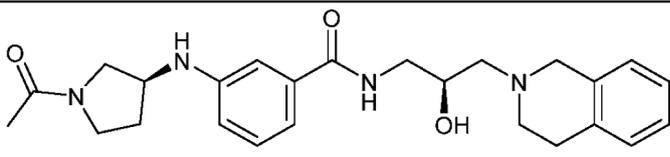
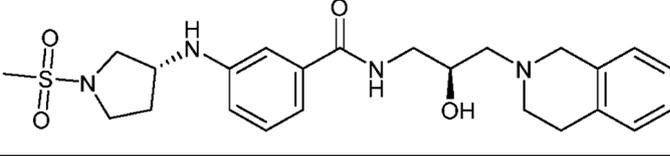
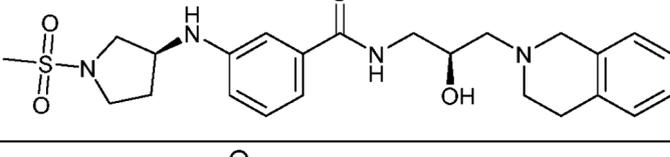
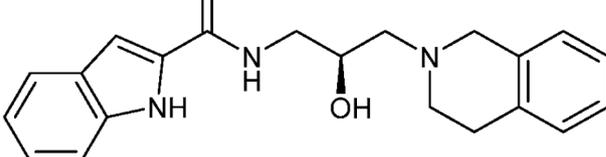
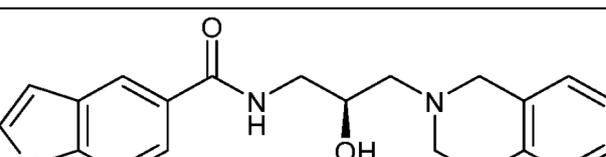
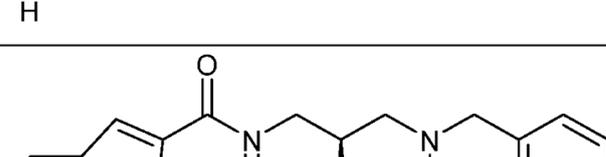
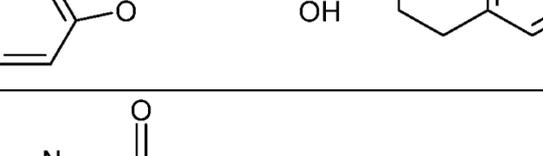
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	

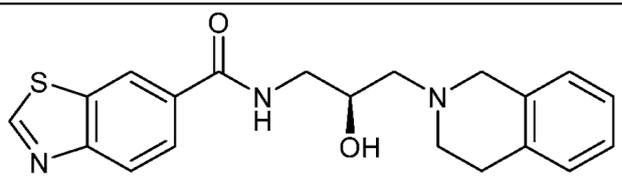
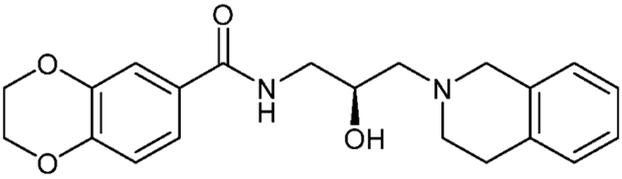
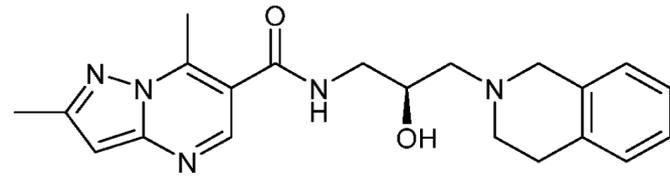
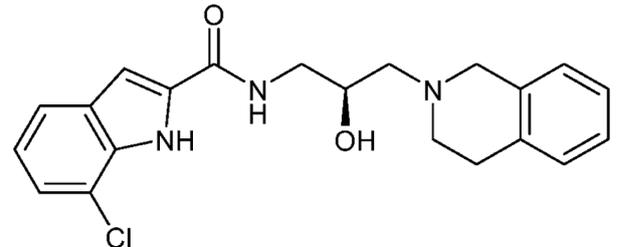
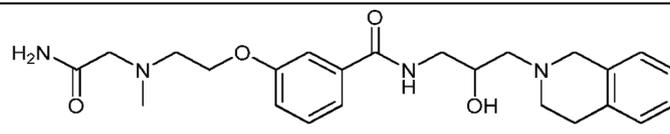
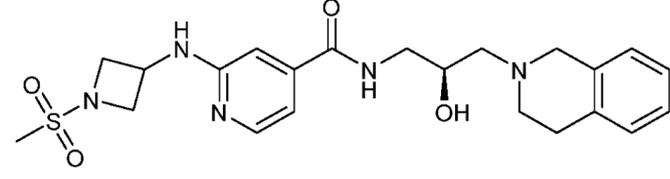
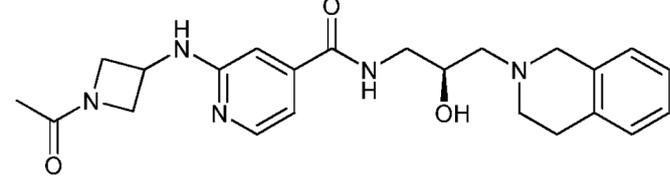
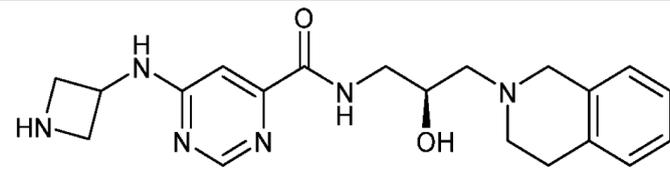
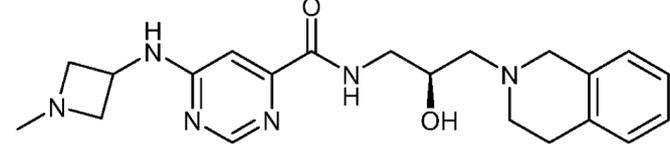
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	

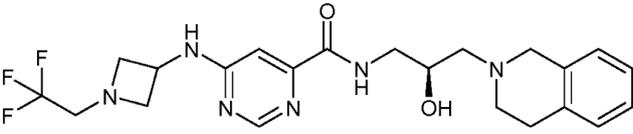
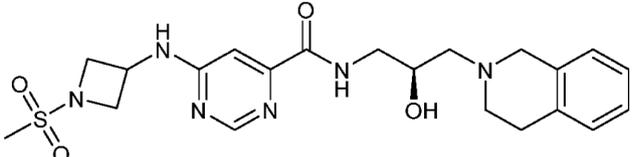
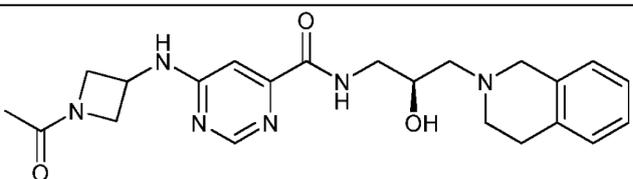
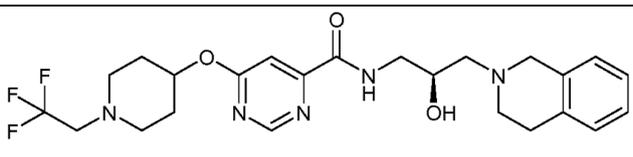
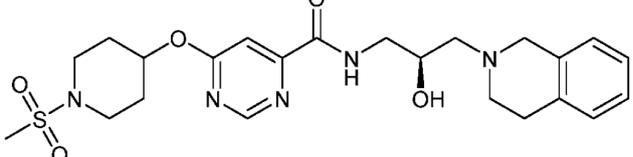
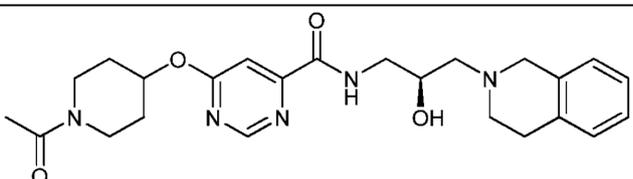
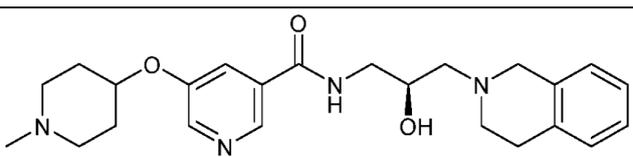
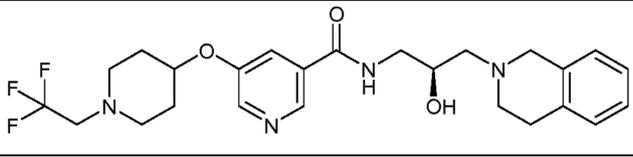
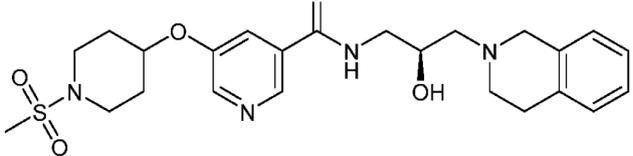
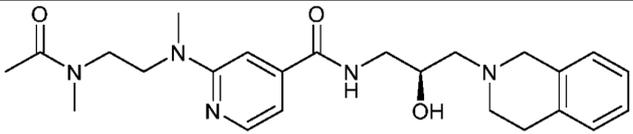
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	

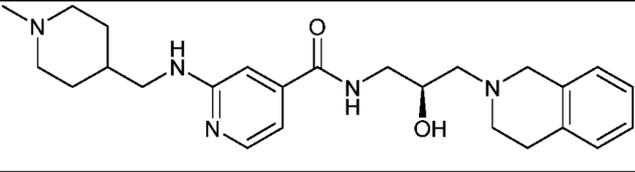
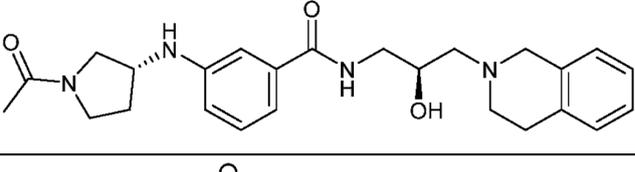
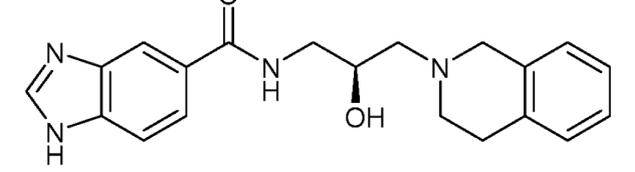
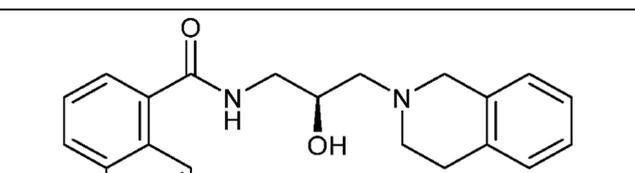
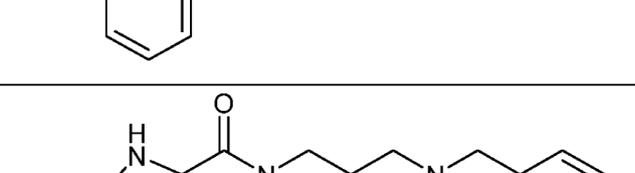
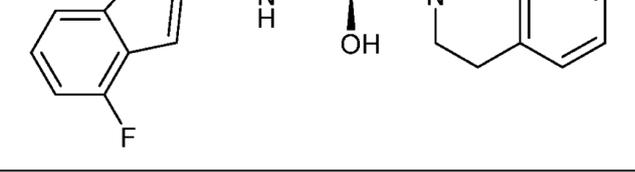
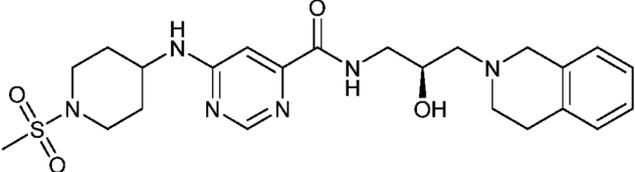
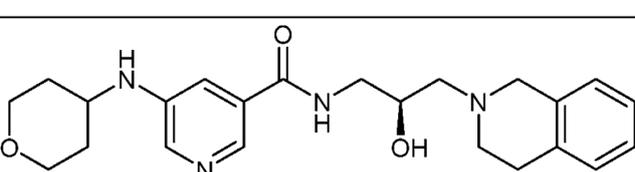
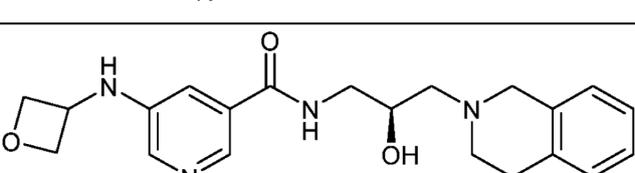
245	<chem>C1=NC2=CC=CC=C2N=C1C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3</chem>
246	<chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3</chem>
247	<chem>C1CCc2ccccc2N1C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3</chem>
248	<chem>C1=CC=C2S=C1C=C2C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3</chem>
249	<chem>C1=CC=C2C(=C1)OC2C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3</chem>
250	<chem>COC1=CC=C2OC1=C2C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3</chem>
251	<chem>COC1=CC=C2C=CC=C1N=C2C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3</chem>
252	<chem>CN(C)C(=O)NCCN1CCN(CCN1Cc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3)C</chem>
253	<chem>CN1CCN(CCN1Cc2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](O)CN3CCc4ccccc4N3)CO</chem>

254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	

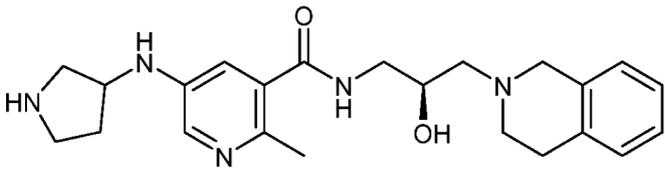
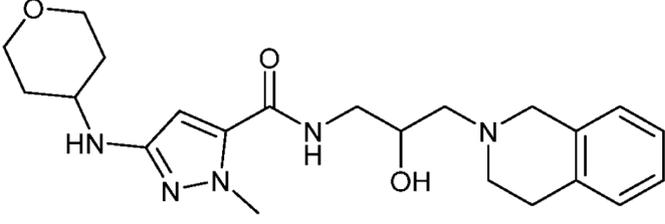
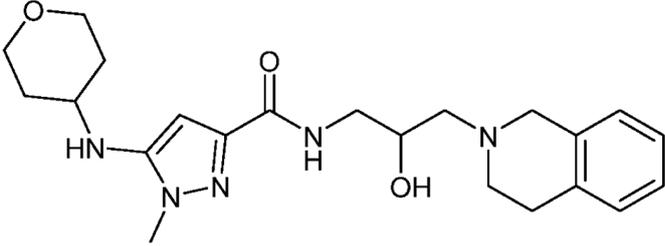
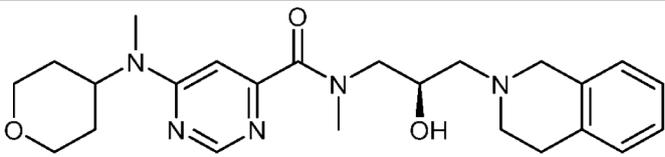
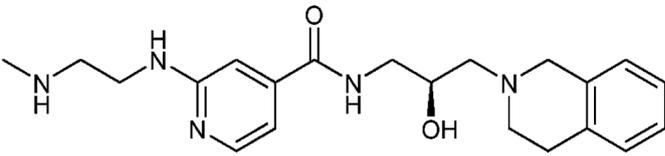
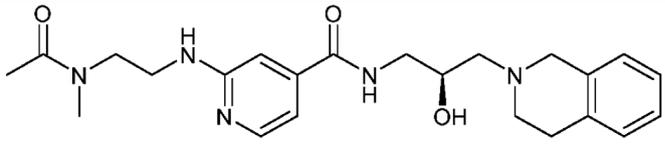
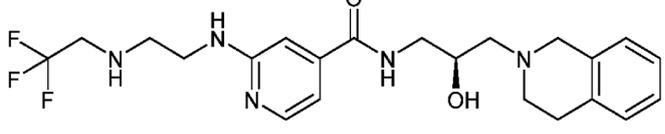
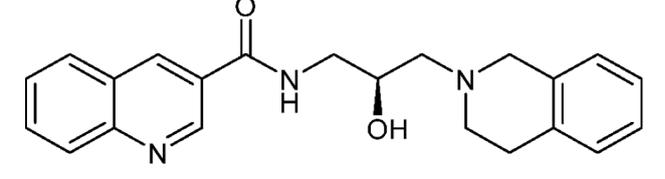
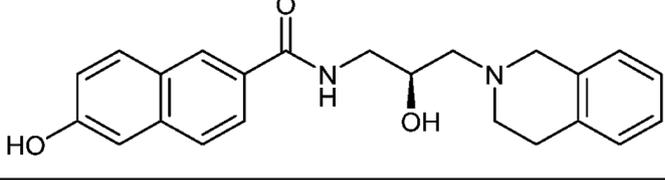
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	

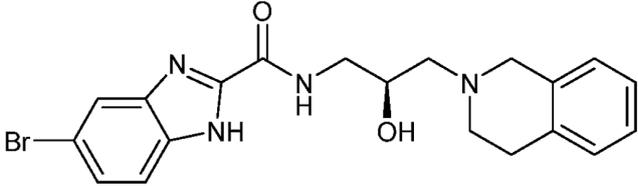
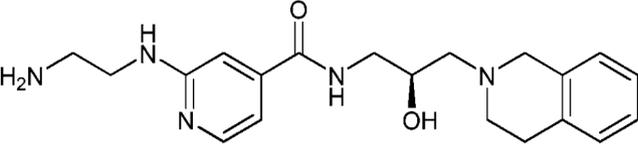
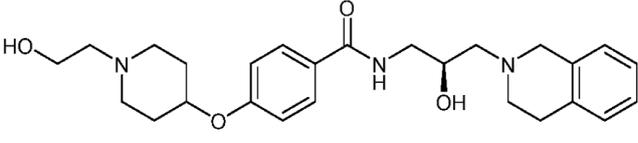
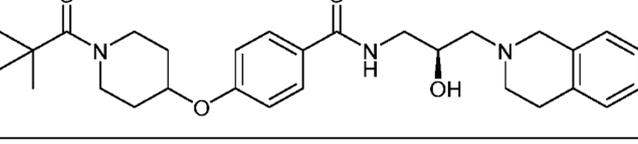
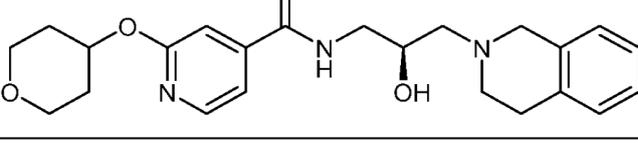
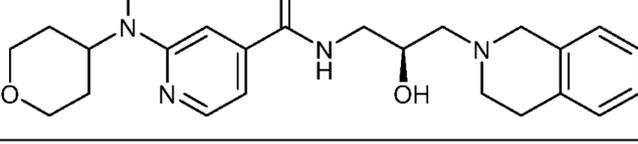
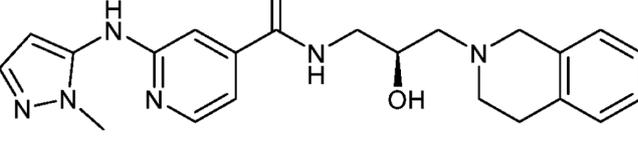
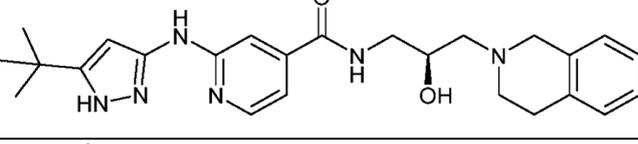
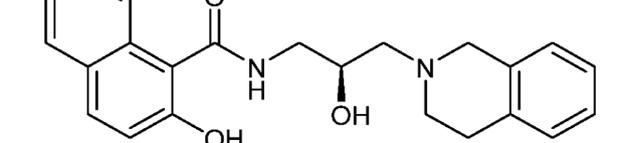
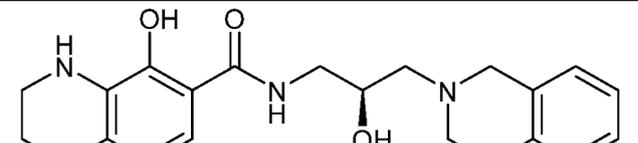
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	

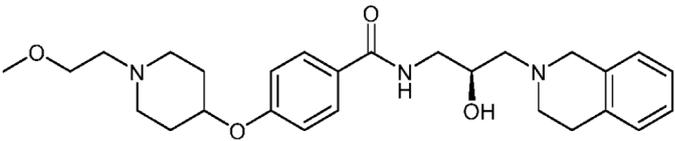
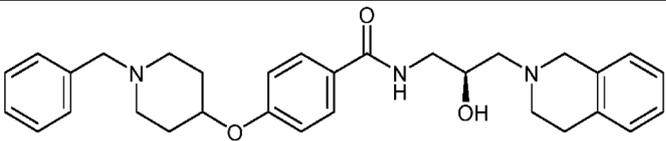
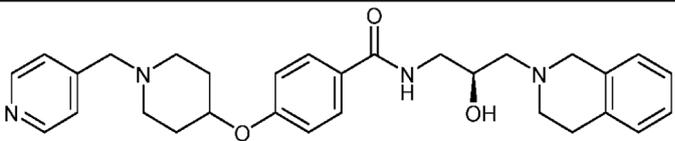
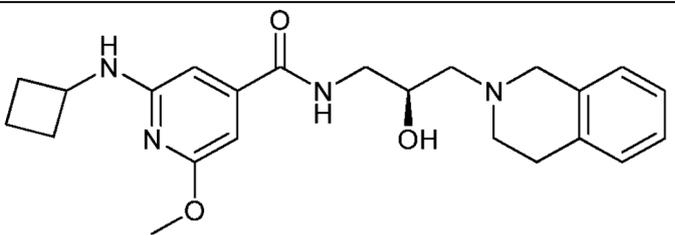
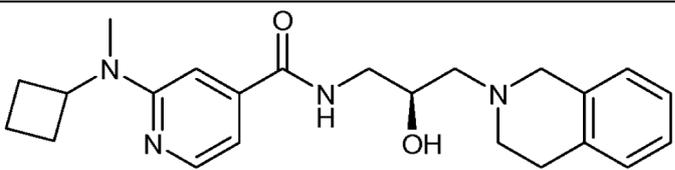
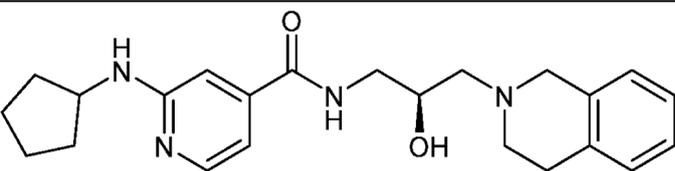
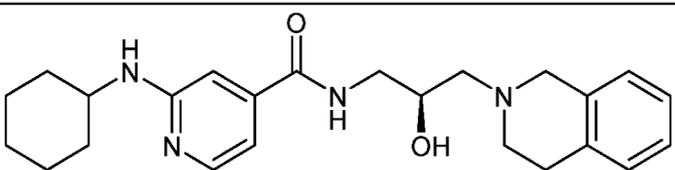
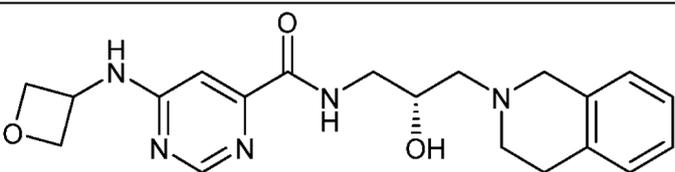
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	

301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

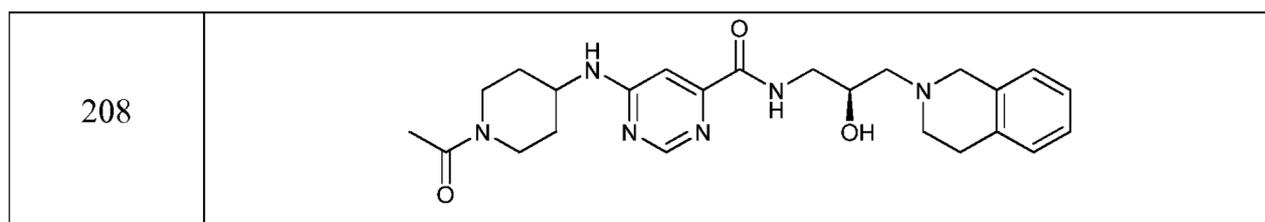
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	

319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	

329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
23. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 21 o 22, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por PRMT5, donde el trastorno es un trastorno proliferativo, un trastorno metabólico o un
- 10 trastorno sanguíneo.
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 21 o 22, para su uso como se reivindica en la reivindicación 12, donde el trastorno proliferativo es cáncer, donde el trastorno metabólico es diabetes u obesidad, o donde el trastorno hematológico es una hemoglobinopatía, anemia falciforme o β -talasemia.
- 15 25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 21 o 22, para su uso como se reivindica en la reivindicación 23, donde el trastorno es cáncer, y donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, linfoma, meduloblastoma, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de colon, cáncer gástrico, cáncer de hígado, carcinoma adenoides quístico, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células
- 20 escamosas de cabeza y cuello, cáncer cerebral, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, oligodendroglioma, carcinoma de células claras de ovario, cistoadenocarcinoma seroso de ovario, cáncer hematopoyético, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma o cáncer de páncreas.