

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 866**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/20</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 271/113</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 285/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4245</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2012 PCT/US2012/065816**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13078123**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2012 E 12850989 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2782570**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de glutaminasa**

30 Prioridad:

**21.11.2011 US 201161562266 P**  
**28.06.2012 US 201261665370 P**  
**16.11.2012 US 201261727195 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.05.2020**

73 Titular/es:

**CALITHERA BIOSCIENCES INC. (100.0%)**  
**341 Oyster Point Boulevard Suite 100**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**LI, JIM;**  
**CHEN, LIJING;**  
**GOYAL, BINDU;**  
**LAIDIG, GUY;**  
**STANTON, TIMOTHY, FRIEND y**  
**SJOGREN, ERIC, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 761 866 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 heterocíclicos de glutaminasa

Solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad para la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/562,266, presentada el 21 de noviembre de 2011, la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/665,370, presentada el 28 de junio de 2012, y la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/727,195, presentada el 16 de noviembre de 2012.

Antecedentes

- 10 La glutamina apoya la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celular a través de mecanismos metabólicos y no metabólicos. En las células que proliferan activamente, el metabolismo de la glutamina a lactato, también conocido como "glutaminólisis", es una fuente importante de energía en forma de NADPH. La primer etapa en la glutaminólisis es la desaminación de la glutamina para formar glutamato y amoníaco, que es catalizada por la enzima glutaminasa. Por lo tanto, la desaminación a través de la glutaminasa es un punto de control para el metabolismo de la glutamina.

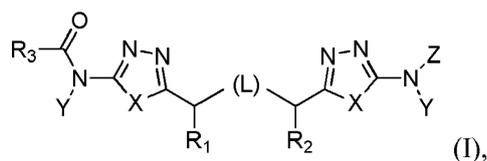
- 15 Desde la observación de Warburg de que las células tumorales de ascitis exhibieron altas tasas de consumo de glucosa y secreción de lactato en presencia de oxígeno (Warburg, 1956), los investigadores han estado explorando cómo las células cancerosas utilizan las rutas metabólicas para poder seguir proliferando activamente. Varios informes han demostrado cómo el metabolismo de la glutamina apoya la síntesis macromolecular necesaria para que las células se repliquen (Curthoys, 1995; DeBardinis, 2008).

- 20 Por lo tanto, se ha planteado la teoría que la glutaminasa es un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por células que proliferan activamente, tal como el cáncer. La falta de inhibidores de glutaminasa adecuados ha hecho imposible la validación de este objetivo. Por lo tanto, la creación de inhibidores de glutaminasa que sean específicos y capaces de formularse para uso in vivo podría conducir a una nueva clase de agentes terapéuticos.

- 25 El documento WO 2011/143160 describe métodos para tratar un cáncer que tiene una isocitrato deshidrogenasa (IDH) mutante en un sujeto que necesita tratamiento de la misma, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de glutaminasa. El documento US 6,451,828 describe compuestos que se dice que inhiben la glutaminasa.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

una X representa S y la otra X representa CH=CH, en donde cualquier átomo de hidrógeno de una unidad CH puede ser reemplazado por alquilo (C<sub>1-6</sub>);

Y, independientemente para cada presencia, representa H o CH<sub>2</sub>O(CO)<sub>R7</sub>;

- 35 R<sub>7</sub>, independientemente para cada presencia, representa H o alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino(C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicilil-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, o heterocicilil-alcoxi (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros sustituidos o no sustituidos;

Z representa R<sub>3</sub>(CO);

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> representan cada uno independientemente; H;

- 40 R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa:

(a) aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5 a 7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), heterocicloalquilo, o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos; or

(b) C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>);

R<sub>8</sub> representa arilo de 5-7 miembros, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos;

R<sub>9</sub> representa H; and

5 R<sub>10</sub> representa hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), o alcoxi (C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>); en donde, donde se indica, alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), amino alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino(C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo de 5-7 miembros, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), heterociclilo de 3-10 miembros, heterociclilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, heterociclilalcoxi (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros, o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo (C<sub>1-6</sub>), formilo, acilo, tioéster, tioacetato, tioformiato, alcoxilo (C<sub>1-6</sub>), fosforilo, fosfato, fosfonato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio (C<sub>1-6</sub>), sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo (C<sub>5-7</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo (C<sub>5-7</sub>) y heteroarilo de 5-7 miembros.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica adecuada para uso en un paciente humano, que comprende una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula I), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una condición o enfermedad como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas tienen una actividad pirógena suficientemente baja como para ser adecuadas para uso intravenoso en un paciente humano.

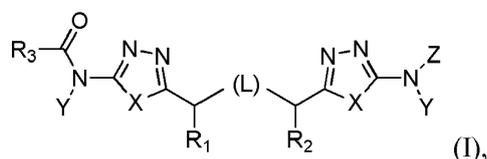
20 Aquí se describen métodos para tratar o prevenir el cáncer, enfermedades inmunológicas o neurológicas como se describe en el presente documento, que comprende administrar un compuesto de la invención.

Descripción detallada de los dibujos

La Figura 1 muestra que la administración intraperitoneal del compuesto 188 a ratones da como resultado un tamaño de tumor reducido en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de colon HCT116.

25 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

30 una X representa S y la otra X representa CH=CH, en donde cualquier átomo de hidrógeno de una unidad CH puede ser reemplazado por alquilo (C<sub>1-6</sub>);

Y, independientemente para cada presencia, representa H o CH<sub>2</sub>O(CO)<sub>R7</sub>;

35 R<sub>7</sub>, independientemente para cada presencia, representa H o alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino(C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterociclil-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, o heterociclil-alcoxi (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros sustituidos o no sustituidos;

Z representa R<sub>3</sub>(CO);

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> representan cada uno independientemente; H;

R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa:

40 (a) aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5 a 7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), heterocicloalquilo, o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos; or

(b) C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>);

R<sub>8</sub> representa arilo de 5-7 miembros, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos;

R<sub>9</sub> representa H; and

- 5  $R_{10}$  representa hidroxilo, hidroxialquilo ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ ), o alcoxi ( $C_{1-6}$ ) alquilo ( $C_{1-6}$ ); en donde, donde se indica, alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-6}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-6}$ ), alquilamino ( $C_{1-6}$ )alquilo( $C_{1-6}$ ), alcoxi( $C_{1-6}$ ), alcoxi( $C_{1-6}$ )alquilo( $C_{1-6}$ ), arilo de 5-7 miembros, arilalquilo( $C_{1-6}$ ) de 5-7 miembros, cicloalquilo( $C_3$ - $C_8$ ), heterociclilo de 3-10 miembros, heterocicilalquilo( $C_{1-6}$ ) de 3-10 miembros, heterocicilalcoxi ( $C_{1-6}$ ) de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros, o heteroaril alquilo ( $C_{1-6}$ ) de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo ( $C_{1-6}$ ), formilo, acilo, tioéster, tioacetato, tioformiato, alcoxilo ( $C_{1-6}$ ), fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio ( $C_{1-6}$ ), sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo ( $C_5$ - $C_7$ ) alquilo ( $C_{1-6}$ ), arilo ( $C_5$ - $C_7$ ) y heteroarilo de 5-7 miembros.
- 10 En ciertas realizaciones, en donde alquilo, hidroxialquilo, amino, acilamino, aminoalquilo, acilaminoalquilo, alqueno alcoxi, alcoxialquilo arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, o heteroariloxialquilo están sustituidos, son sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo sustituido o no sustituido, tal como perfluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), alqueno alcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), alcoxialcoxi, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, hidroxialcoxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, aminoalquilalcoxi, aminoalcoxi, acilamino, acilaminoalquilo, tal como perfluoro acilaminoalquilo (por ejemplo, trifluorometilacilaminoalquilo), aciloxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterociciloxi, heterocicilalcoxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, heterocicilaminoalquilo, heterocicilaminoalcoxi, amido, amidoalquilo, amidina, imina, oxo, carbonilo (tal como carboxilo, alcoxicarbonilo, formilo o acilo, incluyendo perfluoroacilo (por ejemplo,  $C(O)CF_3$ )), carbonilalquilo (tal como carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, formilalquilo o acilalquilo, incluyendo perfluoroacilalquilo (por ejemplo,  $-alquilC(O)CF_3$ )), carbamato, carbamatoalquilo, urea, ureaalquilo, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfona, sulfonamida, sulfonamidaalquilo, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, tiocarbonilo (tal como tioéster, tioacetato o tioformiato) fosforilo, fosfato, fosfonato o fosfinato.
- 15
- 20
- 25 En ciertas realizaciones, Y representa H.
- En ciertas realizaciones en las que Z es  $R_3(CO)$ , cada presencia de  $R_3$  no es idéntica (por ejemplo, el compuesto de fórmula I no es simétrico).
- En ciertas realizaciones,  $R_3$  representa arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones,  $R_3$  representa  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ , en donde  $R_8$  representa arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, tal como arilo, arilalquilo o heteroarilo,  $R_9$  representa H y  $R_{10}$  representa hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo o alcoxialquilo, tales como hidroxilo, hidroxialquilo o alcoxi.
- 30
- En ciertas realizaciones, Y representa H, y cada  $R_3$  representa arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones de lo anterior, cada presencia de  $R_3$  es idéntica.
- 35 Aquí se describen compuestos descritos en la Tabla 3, en particular compuestos 1,2,6,7,8,11,13,14,15,16,17,18,19,20,21,24,25,26,27,28,29,30,31,32, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 58, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 102, 105, 107, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 126, 127, 133, 135, 136, 138, 140, 141, 143, 146, 147, 148, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200,
- 40 201, 202, 203, 204, 205, 208, 210, 211, 213, 214, 216, 217, 219, 220, 226, 227, 228, 229, 231, 232, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 302, 304, 1038, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 327, 329, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342,
- 45 343, 344, 345, 346, 527, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458,
- 50 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577,
- 55 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 638, 639, 640, 641, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 695, 696,
- 60 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 707, 708, o 709.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser profármacos de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, en donde un hidroxilo en el compuesto original se presenta como un éster o un carbonato, o el ácido carboxílico presente en el compuesto original se presenta como un éster. En ciertas de tales realizaciones, el profármaco se metaboliza al compuesto original activo in vivo (por ejemplo, el éster se hidroliza al correspondiente hidroxilo o ácido carboxílico).

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser racémicos. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden enriquecerse en un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más del 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, o incluso 95% o más ee. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener más de un estereocentro. En ciertas realizaciones de este tipo, los compuestos de la invención pueden enriquecerse en uno o más diastereómeros. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, o incluso 95% o más de.

15 Aquí se describen métodos de tratamiento con un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto (por ejemplo, de fórmula I). Una mezcla enriquecida enantioméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos 60 por ciento en moles de un enantiómero, o más preferiblemente al menos 75, 90, 95, o incluso 99 por ciento en moles. En ciertas realizaciones, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión constituye menos del 10%, o menos del 5%, o menos del 4%, o menos del 3 %, o menos del 2%, o menos del 1% en comparación con la cantidad del otro enantiómero, por ejemplo, en la composición o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene 98 gramos de un primer enantiómero y 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solo el 2% del segundo enantiómero.

20 En ciertas realizaciones, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto (por ejemplo, de fórmula I). Una mezcla enriquecida diastereoméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos 60 por ciento en moles de un diastereómero, o más preferiblemente al menos 75, 90, 95, o incluso 99 por ciento en moles.

25 Aquí se describen métodos de tratamiento con un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto (por ejemplo, de fórmula I). Una mezcla enriquecida enantioméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos 60 por ciento en moles de un enantiómero, o más preferiblemente al menos 75, 90, 95, o incluso 99 por ciento en moles. En ciertas realizaciones, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión constituye menos del 10%, o menos del 5%, o menos del 4%, o menos del 3 %, o menos del 2%, o menos del 1% en comparación con la cantidad del otro enantiómero, por ejemplo, en la composición o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene 98 gramos de un primer enantiómero y 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solo el 2% del segundo enantiómero.

30 En ciertas realizaciones, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto (por ejemplo, de fórmula I). Una mezcla enriquecida diastereoméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos 60 por ciento en moles de un diastereómero, o más preferiblemente al menos 75, 90, 95, o incluso 99 por ciento en moles.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica adecuada para uso en un paciente humano, que comprende un compuesto de fórmula I, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una condición o enfermedad como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas tienen una actividad pirógena suficientemente baja para ser adecuadas para uso en un paciente humano.

40 Los compuestos de cualquiera de las estructuras anteriores pueden usarse en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición descrita en el presente documento.

50 Usos de inhibidores enzimáticos

55 La glutamina juega un papel importante como portador de nitrógeno, carbono y energía. Se utiliza para la síntesis hepática de urea, para la amoniagénesis renal, para la gluconeogénesis y como combustible respiratorio para muchas células. La conversión de glutamina en glutamato es iniciada por la enzima mitocondrial, glutaminasa ("GLS"). Hay dos formas principales de la enzima, tipo K y tipo L, que se distinguen por sus valores de Km para glutamina y respuesta al glutamato, en donde el valor de Km, o constante de Michaelis, es la concentración de sustrato requerida para alcanzar la mitad de velocidad máxima. El tipo L, también conocido como "tipo de hígado" o GLS2, tiene un alto Km para glutamina y es resistente al glutamato. El tipo K, también conocido como "tipo de riñón o GLS1", tiene un Km bajo para glutamina y es inhibido por el glutamato. Recientemente se ha identificado una forma de empalme alternativa

de GLS1, denominada glutaminasa C o "GAC" y tiene características de actividad similares de GLS1. En ciertas realizaciones, los compuestos pueden inhibir selectivamente GLS1, GLS2 y GAC. En una realización preferida, los compuestos inhiben selectivamente GLS1 y GAC.

5 Además de servir como los bloques de construcción básicos de la síntesis de proteínas, se ha demostrado que los aminoácidos contribuyen a muchos procesos críticos para el crecimiento y la división de las células, y esto es particularmente cierto para las células cancerosas. Casi todas las definiciones de cáncer incluyen referencias a la proliferación desregulada. Numerosos estudios sobre el metabolismo de la glutamina en el cáncer indican que muchos tumores son ávidos consumidores de glutamina (Souba, Ann. Surg., 1993; Collins et al., J. Cell. Physiol., 1998; Medina, J. Nutr., 2001; Shanware et al., J. Mol. Med., 2011). Una realización de la invención es el uso de los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento del cáncer.

10 En ciertas realizaciones, el cáncer puede ser una o una variante de leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA (sarcoma de Kaposi y linfoma), cáncer anal, cáncer de apéndice, tumor teratoide atípico/rabdoide, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar (incluido extrahepático), cáncer de vejiga, cáncer de hueso (incluido osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor cerebral (tal como astrocitomas, tumores de cerebro y médula espinal, glioma del tallo cerebral, tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, craneofaringioma, Ependimoblastoma, Ependimoma, Meduloblastoma Meduloepitelioma, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineoblastoma),

15 Cáncer de mama, tumores bronquiales, Linfoma de Burkitt, carcinoma de células basales, Cáncer de las vías biliares (incluido el extrahepático), Cáncer de vejiga, Cáncer de hueso (incluyendo osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), Tumor carcinoide, carcinoma de primario desconocido, Sistema nervioso central (tal como tumor teratoide/rabdoide atípico, tumores embrionarios y linfoma), Cáncer cervical, cánceres infantiles, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide y síndrome de Sézary),

20 Conducto, Bilis (Extrahepático), carcinoma ductal in situ (DCIS), tumores embrionarios (sistema nervioso central), cáncer de endometrio, endimomablastoma, endimoma, cáncer de esófago, esteseoneuroblastoma, familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor de células germinales extragonadal, Cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo (como melanoma intraocular, retinoblastoma), histiocitoma fibroso de hueso (incluyendo malignos y osteosarcoma), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales (extracraneal, extragonadal, Ovario), tumor trofoblástico gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer Hepatocelular (hígado), histiocitosis, células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de islotes (endocrino, páncreas), sarcoma de Kaposi, riñón (incluida la célula renal), Histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia (incluyendo linfoblástica aguda (ALL), mieloide aguda (AML), linfocítica crónica (CLL), mielógena crónica (CML), células pilosas), cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado (primario), Carcinoma in situ lobular (LCIS), cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas), linfoma (relacionado con el SIDA, Burkitt, células T cutáneas (micosis fungoide y síndrome de Sézary), Hodgkin, no Hodgkin, sistema nervioso central primario (SNC), macroglobulinemia, Waldenstrom, cáncer de mama masculino, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma (incluyendo intraocular (ojo)), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma (maligno), Cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto, Carcinoma del tracto de la línea media que involucra gen NUT, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, Leucemia mielógena, crónica (CML), leucemia mieloide, aguda (AML), mieloma y mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos (crónica),

45 Cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, labio y cáncer de orofaringe, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario (tal como Epitelial, tumor de células germinales y tumor de bajo potencial maligno), cáncer de páncreas (incluidos los tumores de células de los islotes), papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, Pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, Tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma primario del sistema nervioso central (CNS), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales (riñón), pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición, retinoblastoma, Rabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma (como la familia de tumores de sarcoma de Ewing, Kaposi, tejido blando, uterino), síndrome de Sézary, cáncer de piel (tal como melanoma, carcinoma de células de Merkel, no melanoma), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, Sarcoma de tejido suave, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con cáncer oculto primario, metastásico, de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T (cutáneo, micosis fungoide y síndrome de Sézary), cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y timo carcinoma, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la infancia, el uréter, tumor trofoblástico (gestacional), primario desconocido, cánceres inusuales de la infancia, uréter y pelvis renal, cáncer de células transicionales, cáncer de uretra, cáncer de útero, endometrio, sarcoma uterino, Macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms.

En algunos casos, las mutaciones oncogénicas promueven el metabolismo de la glutamina. Las células que expresan K-Ras oncogénico exhiben una utilización incrementada de glutamina (Weinberg et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010; Gaglio et al., Mol. Syst. Biol., 2011). En ciertas realizaciones, las células cancerosas tienen un gen K-Ras mutado. En ciertas realizaciones, el cáncer está asociado con tejido de la vejiga, médula ósea, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, próstata, piel o tiroides. Se sabe que el gen c-Myc está alterado en numerosos tipos de cáncer (Zeller et al., Genome biology, 2003). El aumento de la expresión de la proteína Myc se ha correlacionado con el aumento de la expresión de glutaminasa, lo que lleva a una regulación positiva del metabolismo de la glutamina (Dang et al., Clin. Cancer Res., 2009; Gao et al., Nature, 2009). En ciertas realizaciones, las células cancerosas tienen un gen c-Myc oncogénico o una expresión elevada de proteína Myc. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado con tejido de la vejiga, hueso, intestino, mama, sistema nervioso central (como el cerebro), colon, sistema gástrico (tal como el estómago y el intestino), hígado, pulmón, ovario, próstata, músculo, y piel.

Si bien muchas células cancerosas dependen de la glutamina exógena para sobrevivir, el grado de dependencia de la glutamina entre los subtipos de células tumorales puede hacer que una población de células sea más susceptible a la reducción de la glutamina. Como ejemplo, el análisis de la expresión génica de los cánceres de mama ha identificado zinc subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, basal, HER2+ y de tipo normal) (Sorlie et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2001). Aunque la privación de glutamina tiene un impacto en el crecimiento y la viabilidad celular, las células de tipo basal parecen ser más sensibles a la reducción de la glutamina exógena (Kung et al., PLoS Genetics, 2011). Esto respalda el concepto de que la glutamina es una fuente de energía muy importante en las líneas celulares de cáncer de mama de tipo basal, y sugiere que la inhibición de la enzima glutaminasa sería beneficiosa en el tratamiento de los cánceres de mama compuestos por células de tipo basal. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) se caracteriza por la falta de expresión del receptor de estrógenos, receptor de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. Tiene una tasa más alta de recaída después de la quimioterapia y un pronóstico más pobre que con los otros subtipos de cáncer de mama (Dent et al., Clin Cancer res, 2007). De manera interesante, parece haber similitudes significativas en el perfil metabólico entre las células TNBC y las células de cáncer de mama de tipo basal (datos no publicados). Por lo tanto, una realización de la invención es el uso de los compuestos descritos aquí para el tratamiento de TNBC y cánceres de mama de tipo basal.

La caquexia, la pérdida masiva de masa muscular, a menudo se asocia con un estado de bajo rendimiento y una alta tasa de mortalidad de los pacientes con cáncer. Una teoría detrás de este proceso es que los tumores requieren más glutamina de la que normalmente suministra la dieta, por lo que el músculo, una fuente importante de glutamina, comienza a descomponerse para suministrar suficientes nutrientes al tumor. Por lo tanto, la inhibición de la glutaminasa puede reducir la necesidad de descomponer los músculos. Una realización de la invención es el uso de los presentes compuestos para prevenir, inhibir o reducir la caquexia.

El neurotransmisor más común es el glutamato, derivado de la conversión enzimática de la glutamina a través de la glutaminasa. Se ha demostrado que los altos niveles de glutamato son neurotóxicos. Después de una lesión traumática en las células neuronales, se produce un aumento en la liberación de neurotransmisores, particularmente glutamato. En consecuencia, se ha planteado la hipótesis de la inhibición de la glutaminasa como un medio de tratamiento después de un ataque isquémico, tal como un accidente cerebrovascular (Newcomb, PCT WO 99/09825, Kostandy, Neurol. Sci., 2011). La enfermedad de Huntington es una condición neurológica progresiva y mortal. En modelos genéticos de ratones de la enfermedad de Huntington, se observó que la manifestación temprana de la enfermedad se correlacionaba con la liberación desregulada de glutamato (Raymond et al., Neuroscience, 2011). En la demencia asociada al VIH, los macrófagos infectados por el VIH exhiben una actividad de glutaminasa sobreexpresada por aumento y una mayor liberación de glutamato, lo que conduce a un daño neuronal (Huang et al., J. Neurosci., 2011). De manera similar, en otra enfermedad neurológica, la microglia activada en el Síndrome de Rett libera glutamato causando daño neuronal. La liberación del exceso de glutamato se ha asociado con la regulación positiva de la glutaminasa (Maezawa et al., J. Neurosci, 2010). En ratones criados para reducir los niveles de glutaminasa, la sensibilidad a los fármacos estimulantes psicóticos, tal como las anfetaminas, se redujo drásticamente, lo que sugiere que la inhibición de la glutaminasa puede ser beneficiosa en el tratamiento de la esquizofrenia (Gaisler-Salomon et al., Neuropsychopharmacology, 2009). El trastorno bipolar es una enfermedad devastadora que se caracteriza por episodios recurrentes de manía y depresión. Esta enfermedad es tratada con estabilizadores del estado de ánimo tal como el litio y el valproato; sin embargo, el uso crónico de estos medicamentos parece aumentar la abundancia de receptores de glutamato (Nanavati et al., J. Neurochem., 2011), lo que puede conducir a una disminución en la efectividad del medicamento con el tiempo. Por lo tanto, un tratamiento alternativo puede ser reducir la cantidad de glutamato inhibiendo la glutaminasa. Esto puede o no estar en conjunción con los estabilizadores del estado de ánimo. La memantina, un antagonista parcial del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), es un agente terapéutico aprobado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Actualmente, se están llevando a cabo investigaciones sobre la memantina como un medio para tratar la demencia vascular y la enfermedad de Parkinson (Oliverares et al., Curr. Alzheimer Res., 2011). Dado que también se ha demostrado que la memantina bloquea parcialmente el receptor de glutamato NMDA, no es irracional especular que la disminución de los niveles de glutamato al inhibir la glutaminasa también podría tratar la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar, la demencia asociada al VIH, la enfermedad de Huntington, el traumatismo isquémico, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, el accidente cerebrovascular, el traumatismo traumático y la demencia vascular son solo algunas de las enfermedades neurológicas que se han correlacionado con el aumento de los niveles de glutamato. Por lo tanto, inhibir la glutaminasa con un compuesto descrito aquí puede reducir o prevenir

enfermedades neurológicas. Por lo tanto, en una realización, los compuestos pueden usarse para el tratamiento o prevención de enfermedades neurológicas.

La activación de los linfocitos T induce el crecimiento celular, la proliferación y la producción de citoquinas, lo que genera demandas energéticas y biosintéticas en la célula. La glutamina sirve como un donante del grupo amina para la síntesis de nucleótidos, y el glutamato, el primer componente en el metabolismo de la glutamina, juega un papel directo en la síntesis de aminoácidos y glutatión, además de ser capaz de ingresar al ciclo de Krebs para la producción de energía (Carr et al., J. Immunol., 2010). La proliferación de células T inducida por mitógenos y la producción de citoquinas requieren altos niveles de metabolismo de la glutamina, por lo que inhibir la glutaminasa puede servir como un medio de modulación inmune. En la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune inflamatoria, la microglia activada exhibe glutaminasa sobrerregulada y libera niveles elevados de glutamato extracelular. Los niveles de glutamina se reducen por sepsis, lesiones, quemaduras, cirugía y ejercicio de resistencia (Calder et al., Amino Acids, 1999). Estas situaciones ponen al individuo en riesgo de inmunosupresión. De hecho, en general, la expresión génica de glutaminasa y la actividad enzimática aumentan durante la actividad de las células T. Los pacientes que recibieron glutamina después del trasplante de médula ósea dieron como resultado un menor nivel de infección y una reducción de la enfermedad de injerto contra huésped (Crowther, Proc. Nutr. Soc., 2009). La proliferación y la activación de las células T están involucradas en muchas enfermedades inmunológicas, tal como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la sepsis, la psoriasis, la artritis (incluida la artritis reumatoide), la esclerosis múltiple, la enfermedad del injerto contra el huésped, las infecciones, el lupus y la diabetes. En una realización de la invención, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades inmunológicas.

La encefalopatía hepática (HE) representa una serie de disfunciones neurológicas y psiquiátricas transitorias y reversibles en pacientes con enfermedad hepática o derivación portosistémica. La HE no es una entidad clínica única y puede reflejar encefalopatía metabólica reversible, atrofia cerebral, edema cerebral o una combinación de estos factores; Sin embargo, la hipótesis actual es que la acumulación de amoníaco, derivado principalmente del intestino, desempeña un papel clave en la fisiopatología (Khunger et al., Clin Liver Dis, 2012). La desaminación de la glutamina en el intestino delgado, la síntesis renal y muscular contribuyen a la producción de amoníaco. La depuración hepática alterada causada por la depuración hepatocelular o la derivación portosistémica provoca una mayor acumulación de amoníaco. La toxicidad del amoníaco afecta a los astrocitos en el cerebro a través de la glutamina sintetasa, que metaboliza el amoníaco para producir glutamina aumentada. La glutamina, a su vez, atrae agua hacia los astrocitos, lo que provoca hinchazón y disfunción oxidativa de las mitocondrias. Se cree que el edema cerebral resultante contribuye a la disfunción neurológica observada en HE (Kavitt et al., Clin Gastroenterol Hepatol, 2008). En una realización de la invención, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir la HE.

Se ha demostrado que las neuronas sensoriales primarias en el ganglio de la raíz dorsal elevan su actividad enzimática de glutaminasa después de la inflamación (Miller et al., Pain Research and Treatment, 2012). Se cree que el aumento de la producción de glutamato resultante contribuye a la sensibilización tanto central como periférica, identificada como dolor. Un aspecto de la invención es el uso de los presentes compuestos en el presente documento para el tratamiento o la disminución del dolor. En ciertas realizaciones, el dolor puede ser dolor neuropático, dolor inducido por quimioterapia o dolor inflamatorio.

Los niveles altos de glucosa en sangre, los niveles altos de insulina y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus. Del mismo modo, la presión arterial alta es un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares. En un informe reciente de un gran estudio de cohorte humano, estos cuatro factores de riesgo se correlacionaron inversamente con las proporciones de glutamina a glutamato en el torrente sanguíneo (Chen et al, Circulation, 2012). Además, las relaciones plasmáticas de glutamina a glutamato se correlacionaron inversamente con la posible incidencia de diabetes mellitus durante 12 años (Cheng et al, Circulation, 2012). Los experimentos con modelos animales fueron consistentes con estos hallazgos. Los ratones alimentados con dietas ricas en glutamina exhibieron niveles más bajos de glucosa en sangre en una prueba de tolerancia a la glucosa después de 6 horas de ayuno, y la inyección intraperitoneal de glutamina en ratones disminuyó rápidamente su presión arterial (Cheng et al, Circulation, 2012). Por lo tanto, es plausible que los inhibidores de glutaminasa, que causan un aumento en los niveles de glutamina y disminuyan los niveles de glutamato, disminuyan la incidencia de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. En particular, el hígado y el intestino delgado son sitios principales de utilización de glutamina en animales diabéticos, y la actividad glutaminasa es más alta de lo normal en estos órganos en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (Watford et al, Biochem J, 1984; Mithieux et al, Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004). En una realización de la invención, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar la diabetes. En otra realización de la invención, los presentes compuestos pueden usarse para reducir la presión arterial alta.

Como se describe en el presente documento, el método para tratar o prevenir el cáncer, las enfermedades inmunológicas y neurológicas puede comprender administrar un compuesto de la invención conjuntamente con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos que se pueden administrar conjuntamente con compuestos de la invención incluyen: aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, BCG, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina,

- 5 demetoxiviridina, dicloroacetato, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecan, ironotecan, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalan, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, perifosina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, suramina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecan, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.
- 10 Se han desarrollado muchas terapias combinadas para el tratamiento del cáncer. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser para administración conjunta con una terapia de combinación. En la Tabla 1 se incluyen ejemplos de terapias combinadas con las cuales los compuestos de la invención pueden ser para administración conjunta.

Tabla 1: terapias combinatorias ejemplares para el tratamiento del cáncer.

Nombre	Agentes terapéuticos
ABV	Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina
ABVD	Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
AC(Mama)	Doxorubicina, Ciclofosfamida
AC(Sarcoma)	Doxorubicina, Cisplatino
AC(Neuoblastoma)	Ciclofosfamida, Doxorubicina
ACE	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido
ACe	Ciclofosfamida, Doxorubicina
AD	Doxorubicina, Dacarbazina
AP	Doxorubicina, Cisplatino
ARAC-DNR	Citarabina, Daunorubicina
B-CAVe	Bleomicina, Lomustina, Doxorubicina, Vinblastina
BCVPP	Carmustina, Ciclofosfamida, Vinblastina, Procarbazona, Prednisona
BEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona, Prednisona, Filgrastim
BEP	Bleomicina, Etopósido, Cisplatino
BIP	Bleomicina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
BOMP	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
CA	Citarabina, Asparaginasa
CABO	Cisplatino, Metotrexato, Bleomicina, Vincristina
CAF	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Fluorouracilo

ES 2 761 866 T3

Nombre	Agentes terapéuticos
CAL-G	Ciclofosfamida, Daunorubicina, Vincristina, Prednisona, Asparaginasa
CAMP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Metotrexato, Procarbazina
CAP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Cisplatino
CaT	Carboplatino, Paclitaxel
CAV	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina
CAVE ADD	CAV and Etopósido
CA-VP16	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido
cc	Ciclofosfamida, Carboplatino
CDDP/VP-16	Cisplatino, Etopósido
CEF	Ciclofosfamida, Epirubicina, Fluorouracilo
CEPP(B)	Ciclofosfamida, Etopósido, Prednisona, con o sin/ Bleomicina
CEV	Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina
CF	Cisplatino, Fluorouracilo o Carboplatino Fluorouracilo
CHAP	Ciclofosfamida o Ciclofosfamida, Altretamina, Doxorubicina, Cisplatino
ChIVPP	Clorambucilo, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona
CHOP-BLEO	Adicionar Bleomicina a CHOP
CISCA	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Cisplatino
CLD-BOMP	Bleomicina, Cisplatino, Vincristina, Mitomicina
CMF	Metotrexato, Fluorouracilo, Ciclofosfamida
CMFP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo,
	Prednisona
CMFVP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona
CMV	Cisplatino, Metotrexato, Vinblastina
CNF	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Fluorouracilo
CNOP	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina, Prednisona

ES 2 761 866 T3

Nombre	Agentes terapéuticos
COB	Cisplatino, Vincristina, Bleomicina
CODE	Cisplatino, Vincristina, Doxorubicina, Etopósido
COMLA	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Leucovorin, Citarabina
COMP	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Prednisona
Cooper Regimen	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona
COP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
COPE	Ciclofosfamida, Vincristina, Cisplatino, Etopósido
COPP	Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
CP(Leucemia linfocítica crónica)	Clorambucilo, Prednisona
CP (Cáncer de ovario)	Ciclofosfamida, Cisplatino
CT	Cisplatino, Paclitaxel
CVD	Cisplatino, Vinblastina, Dacarbazina
CVI	Carboplatino, Etopósido, Ifosfamida, Mesna
CVP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisoma
CVPP	Lomustina, Procarbazina, Prednisona
CYVADIC	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dacarbazina
DA	Daunorubicina, Citarabina
DAT	Daunorubicina, Citarabina, Tioguanina
DAV	Daunorubicina, Citarabina, Etopósido
DCT	Daunorubicina, Citarabina, Tioguanina
DHAP	Cisplatino, Citarabina, Dexametasona
DI	Doxorubicina, Ifosfamida
DTIC/Tamoxifen	Dacarbazina, Tamoxifen
DVP	Daunorubicina, Vincristina, Prednisona
EAP	Etopósido, Doxorubicina, Cisplatino
EC	Etopósido, Carboplatino

ES 2 761 866 T3

Nombre	Agentes terapéuticos
EFP	Etopósido, Fluorouracilo, Cisplatino
ELF	Etopósido, Leucovorin, Fluorouracilo
EMA 86	Mitoxantrona, Etopósido, Citarabina
EP	Etopósido, Cisplatino
EVA	Etopósido, Vinblastina
FAC	Fluorouracilo, Doxorubicina, Ciclofosfamida
FAM	Fluorouracilo, Doxorubicina, Mitomicina
FAMTX	Metotrexato, Leucovorin, Doxorubicina
FAP	Fluorouracilo, Doxorubicina, Cisplatino
F-CL	Fluorouracilo, Leucovorin
FEC	Fluorouracilo, Ciclofosfamida, Epirubicina
FED	Fluorouracilo, Etopósido, Cisplatino
FL	Flutamida, Leuprolide
FZ	Flutamida, Implante de acetato de goserelina
HDMTX	Metotrexato, Leucovorin
Hexa-CAF	Altretamina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo
ICE-T	Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Paclitaxel, Mesna
IDMTX/6-MP	Metotrexato, Mercaptopurina, Leucovorin
IE	Ifosfamida, Etopósido, Mesna
IfoVP	Ifosfamida, Etopósido, Mesna
IPA	Ifosfamida, Cisplatino, Doxorubicina
M-2	Vincristina, Carmustina, Ciclofosfamida, Prednisona, Melfalán
MAC-III	Metotrexato, Leucovorin, Dactinomicina, Ciclofosfamida
MACC	Metotrexato, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Lomustina
MACOP-B	Metotrexato, Leucovorin, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Bleomicina, Prednisona
MAID	Mesna, Doxorubicina, Ifosfamida, Dacarbazina

ES 2 761 866 T3

Nombre	Agentes terapéuticos
m-BACOD	Bleomicina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona, Metotrexato, Leucovorin
MBC	Metotrexato, Bleomicina, Cisplatino
MC	Mitoxantrona, Citarabina
MF	Metotrexato, Fluorouracilo, Leucovorin
MICE	Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Mesna
MINE	Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona, Etopósido
mini-BEAM	Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalán
MOBP	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
MOP	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina
MOPP	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
MOPP/ABV	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina
MP (mieloma múltiple)	Melfalán, Prednisona
MP (cáncer de próstata)	Mitoxantrona, Prednisona
MTX/6-MO	Metotrexato, Mercaptopurina
MTX/6-MP/VP	Metotrexato, Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona
MTX-CDDPAdr	Metotrexato, Leucovorin, Cisplatino, Doxorubicina
MV (cáncer de mama)	Mitomicina, Vinblastina
MV (leucemia mielocítica aguda)	Mitoxantrona, Etopósido
M-VAC Metotrexato	Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino
MVP Mitomicina	Vinblastina, Cisplatino
MVPP	Mecloretamina, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
NFL	Mitoxantrona, Fluorouracilo, Leucovorin
NOVP	Mitoxantrona, Vinblastina, Vincristina
OPA	Vincristina, Prednisona, Doxorubicina
OPPA	Añadir Procarbazina a OPA.

ES 2 761 866 T3

Nombre	Agentes terapéuticos
PAC	Cisplatino, Doxorubicina
PAC-I	Cisplatino, Doxorubicina, Ciclofosfamida
PA-CI	Cisplatino, Doxorubicina
PC	Paclitaxel, Carboplatino o Paclitaxel, Cisplatino
PCV	Lomustina, Procarbazina, Vincristina
PE	Paclitaxel, Estramustina
PFL	Cisplatino, Fluorouracilo, Leucovorin
POC	Prednisona, Vincristina, Lomustina
ProMACE	Prednisona, Metotrexato, Leucovorin, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido
ProMACE/cytaBOM	Prednisona, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Citarabina, Bleomicina, Vincristina, Metotrexato, Leucovorin, Cotrimoxazol
PRoMACE/MOPP	Prednisona, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Metotrexato, Leucovorin
Pt/VM	Cisplatino, Tenipósido
PVA	Prednisona, Vincristina, Asparaginasa
PVB	Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina
PVDA	Prednisona, Vincristina, Daunorubicina, Asparaginasa
SMF	Estreptozocina, Mitomicina, Fluorouracilo
TAD	Mecloretamina, Doxorubicina, Vinblastina, Vincristina, Bleomicina, Etopósido, Prednisona
TCF	Paclitaxel, Cisplatino, Fluorouracilo
TIP	Paclitaxel, Ifosfamida, Mesna, Cisplatino
TTT	Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona
Topo/CTX	Ciclofosfamida, Topotecan, Mesna
VAB-6	Ciclofosfamida, Dactinomicina, Vinblastina, Cisplatino, Bleomicina
VAC	Vincristina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
VACAdr	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Dactinomicina, Vincristina

Nombre	Agentes terapéuticos
VAD	Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona
VATH	Vinblastina, Doxorubicina, Tiotepa, Flouximesterona
VBAP	Vincristina, Carmustina, Doxorubicina, Prednisona
VBCMP	Vincristina, Carmustina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
VC	Vinorelbina, Cisplatino
VCAP	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Prednisona
VD	Vinorelbina, Doxorubicina
VeIP	Vinblastina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
VIP	Etopósido, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
VM	Mitomicina, Vinblastina
VMCP	Vincristina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
VP	Etopósido, Cisplatino
V-TAD	Etopósido, Tioguanina, Daunorubicina, Citarabina
5 + 2	Citarabina, Daunorubicina, Mitoxantrona
7 + 3	Citarabina con/, Daunorubicina o Idarubicina o Mitoxantrona
"8 en 1"	Metilprednisolona, Vincristina, Lomustina, Procarbazina, Hidroxiurea, Cisplatino, Citarabina, Dacarbazina

La proliferación de células cancerosas requiere síntesis de lípidos. Normalmente, el acetil-coA utilizado para la síntesis de lípidos se forma a partir de un grupo mitocondrial de piruvato que se deriva de la glucólisis. Sin embargo, bajo condiciones hipóxicas, tales como las que normalmente se encuentran en un entorno tumoral, la conversión de piruvato en acetil-coA dentro de las mitocondrias está subregulada. Estudios recientes de Metallo et al. (2011) y Mullen et al. (2011) revelaron que bajo tales condiciones hipóxicas, las células en su lugar cambian en gran medida a usar una vía que involucra la carboxilación reductora del alfa-cetoglutarato para producir acetil-coA para la síntesis de lípidos. La primera etapa en esta vía involucra convertir la glutamina en glutamato a través de enzimas glutaminasa. Subsecuentemente, el glutamato se convierte en alfa-cetoglutarato, y el alfa-cetoglutarato resultante se convierte en isocitrato en una etapa de carboxilación reductora mediada por las enzimas isocitrato deshidrogenasa. También se produce un cambio a esta vía de carboxilación reductora en algunas líneas celulares de carcinoma renal que contienen mitocondrias deterioradas o una señal deteriorada para la inducción de la enzima responsable de convertir el piruvato glicolítico en acetil-coA (Mullen et al 2011). Un cambio similar ocurre en las células expuestas a los inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial tal como la metformina, la rotenona y la antimicina (Mullen et al. 2011). Por lo tanto, en algunas realizaciones de esta invención, se propone el uso de combinaciones de inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial e inhibidores de la glutaminasa para aumentar simultáneamente la dependencia de las células cancerosas de las rutas dependientes de la glutaminasa para la síntesis de lípidos mientras se inhiben esas mismas rutas.

La dependencia incrementada de la glucólisis en las células tumorales es probable porque el ambiente hipóxico del tumor deteriora la respiración mitocondrial. Adicionalmente, el agotamiento de la glucosa induce la apoptosis en las células transformadas con el oncogén MYC. Estos hallazgos sugieren que inhibir la glucólisis tendría un valor terapéutico para prevenir la proliferación de células cancerosas. Actualmente hay muchos inhibidores glucolíticos

documentados (Pelicano et al. 2006). Sin embargo, como lo señalaron Zhao et al. (2012), "los inhibidores glucolíticos disponibles generalmente no son muy potentes y se requieren altas dosis, lo que puede causar altos niveles de toxicidad sistémica". Dado que las células cancerosas generalmente usan glucosa y glutamina a niveles más altos que las células normales, es probable que la utilización perjudicial de cada uno de esos metabolitos tenga un efecto sinérgico. Por lo tanto, en algunas realizaciones de esta invención, se propone el uso de combinaciones de inhibidores de la ruta glucolítica e inhibidores de glutaminasa. Tales inhibidores glucolíticos incluyen 2-desoxiglucosa, lonidamina, 3-bromopiruvato, imatinib, oxitiamina, rapamicina y sus equivalentes farmacológicos. La glucólisis puede inhibirse indirectamente al reducir el NAD<sup>+</sup> a través del daño del ADN inducido por los agentes alquilantes del ADN a través de una vía activada por la poli(ADP-ribosa) polimerasa (Zong et al. 2004). Por lo tanto, en una realización de esta invención, se propone usar una combinación de agentes alquilantes de ADN e inhibidores de glutaminasa. Las células cancerosas usan la vía de la pentosa fosfato junto con la vía glucolítica para crear intermediarios metabólicos derivados de la glucosa. Por lo tanto, en otra realización de esta invención, se propone usar una combinación de inhibidores de pentosa fosfato tales como 6-aminonicotinamida junto con inhibidores de glutaminasa.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención puede ser para administración conjunta con métodos no químicos de tratamiento del cáncer. En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención puede ser para administración conjunta con radioterapia. En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención puede ser para administración conjunta con cirugía, con termoablación, con terapia de ultrasonido focalizada, con crioterapia, o con cualquier combinación de estos.

En ciertas realizaciones, diferentes compuestos de la invención pueden ser para administración conjunta con uno o más de otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden ser para la administración conjunta con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunológicas o neurológicas, tales como los agentes identificados anteriormente.

Aquí se describe un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación individuales de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación únicas de un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y el agente quimioterapéutico.

Aquí se describe un kit que comprende:

a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación individuales) que comprende un compuesto de la invención; y

b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

Como se describe en el presente documento, el kit comprende además instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente. Como se describe en el presente documento, el kit comprende además una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación individuales) que comprende un agente quimioterapéutico como se mencionó anteriormente.

#### Definiciones

El término "acilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferiblemente alquilo C(O)-.

El término "acilamino" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede estar representado, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

El término "aciloxi" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbilo C(O)O-, preferiblemente alquilo C(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi y similares.

El término "alcoxilquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y pretende incluir tanto "alquenilos no sustituidos" como "alquenilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Tales sustituyentes pueden presentarse en uno o más carbonos que están incluidos o no incluidos en uno o más dobles enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se discute a continuación, excepto donde la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

5 Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10, a menos que se defina otra cosa. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada también se denomina como un grupo "alquilo inferior".

10 Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") como se usa en toda la especificación, ejemplos y reivindicaciones pretende incluir tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburos. Tales sustituyentes, si no se especifican otra cosa, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los expertos en la técnica entenderán que las unidades estructurales sustituidas en la cadena de hidrocarburos pueden sustituirse ellos mismos, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluidos fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluidos sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato) y sililo, así como como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF<sub>3</sub>, -CN y similares. Los ejemplos de alquilos sustituidos se describen a continuación. Los cicloalquilos pueden estar además sustituidos con alquilos, alquilenilos, alcoxis, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CF<sub>3</sub>, -CN y similares.

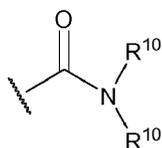
25 El término "C<sub>x-y</sub>" cuando se usa junto con una unidad estructural química, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alqueniilo, alquinilo o alcoxi, pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>x-y</sub>" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluidos grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-tirfluoroetilo, etc. El alquilo C<sub>0</sub> indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "alqueniilo C<sub>2-y</sub>" y "alquinilo C<sub>2-y</sub>" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos de longitud análoga y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

30 El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede estar representado por la fórmula general alquilS-

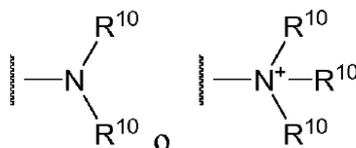
35 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir tanto "alquinilos no sustituidos" como "alquinilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no incluidos en uno o más enlaces triples. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se discutió anteriormente, excepto donde la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

40 El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo



en el que cada R<sub>10</sub> representa independientemente un grupo hidrógeno o hidrocarbilo, o dos R<sub>10</sub> se toman junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

45 Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas sustituidas como no sustituidas y sus sales, por ejemplo, una unidad estructural que puede ser representada por



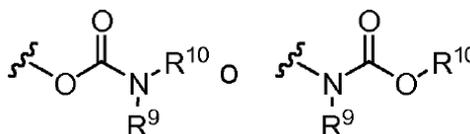
en donde cada  $R_{10}$  representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos  $R_{10}$  se toman junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

- 5 El término "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

10 El término "arilo" como se usa en el presente documento incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término "carbamato" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo



15 en donde  $R_9$  y  $R_{10}$  representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o  $R_9$  y  $R_{10}$  tomados junto con los átomos intervinientes completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

20 Los términos "carbociclo" y "carbocíclico", como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye carbociclos aromáticos y carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, y anillos de cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace. "Carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y anillos bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "carbociclo fusionado" se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una realización de ejemplo, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede fusionarse a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Ejemplos de "carbociclos" incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos fusionados de ejemplo incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden estar sustituidos en una o más posiciones capaces de soportar un átomo de hidrógeno.

35 Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. "Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono a menos que se defina otra cosa. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico condensado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalquenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

El término "carbocicliilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

45 El término "carbonato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo  $-OCO_2-R_{10}$ , en el que  $R_{10}$  representa un grupo hidrocarbilo.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula  $-CO_2H$ .

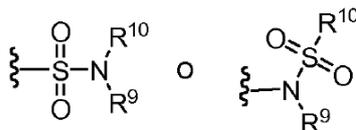
El término "éster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo  $-C(O)OR_{10}$  en el que  $R_{10}$  representa un grupo hidrocarbilo.

- 5 El término "éter", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. En consecuencia, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcoxilalquilo", que pueden estar representados por la fórmula general alquil-O-alquilo.
- Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, significa halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.
- Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.
- 10 El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en el que no hay dos heteroátomos adyacentes.
- 15 Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" incluyen estructuras de anillos individuales aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.
- 20 El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento significa un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 25 Los términos "heterociclico", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo no aromáticas sustituidas o no sustituidas, preferiblemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclico" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heterociclico incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.
- 30 El término "heterociclicalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.
- 35 El término "hidrocarbilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que está unido a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y un esqueleto principalmente de carbono, pero opcionalmente puede incluir heteroátomos. Por lo tanto, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero los sustituyentes tal como el acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y el etoxi (que está enlazado a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclico, alquilo, alqueno, alquino y combinaciones de los mismos.
- 40 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.
- 45 El término "inferior" cuando se usa junto con una unidad estructural química, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alqueno, alquino o alcoxi, pretende incluir grupos en los que hay diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferiblemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferiblemente seis o menos. En ciertas realizaciones, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alqueno, alquino o alcoxi definidos en el presente documento son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las citaciones hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan al contar los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).
- 50 Los términos "policiclico", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 7.
- 55 El término "sililo" se refiere a una unidad estructural de silicio con tres unidades estructurales hidrocarbilo unidos al mismo.

El término "sustituido" se refiere a unidades estructurales que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta transformación espontáneamente tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcocarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), un alcóxido, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterocíclico, un aralkilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los expertos en la técnica entenderán que los sustituyentes pueden sustituirse ellos mismos, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a unidades estructurales químicas en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o unidad estructural "arilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como no sustituidas.

El término "sulfato" es reconocido en la técnica y se refiere al grupo  $-\text{OSO}_3\text{H}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



en donde  $R_9$  y  $R_{10}$  representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o  $R_9$  y  $R_{10}$  tomados junto con los átomos intervinientes completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "sulfóxido" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo  $-\text{S(O)}-\text{R}_{10}$ , en el que  $R_{10}$  representa un hidrocarbilo.

El término "sulfonato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo  $\text{SO}_3\text{H}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

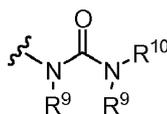
El término "sulfona" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo  $-\text{S(O)}_2-\text{R}_{10}$ , en el que  $R_{10}$  representa un hidrocarbilo.

El término "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término "tioéster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo  $-\text{C(O)SR}_{10}$  o  $-\text{SC(O)R}_{10}$  en el que  $R_{10}$  representa un hidrocarbilo.

El término "tioéter", como se usa en el presente documento, es equivalente a un éter, en el que el oxígeno se reemplaza con un azufre.

El término "urea" está reconocido en la técnica y puede estar representado por la fórmula general



en donde  $R_9$  y  $R_{10}$  representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o la presencia de  $R_9$  tomada junto con  $R_{10}$  y los átomos intervinientes completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector se puede eliminar selectivamente según se desee durante el curso de una síntesis. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores

- en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, Nueva York. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), tert-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo es acilado (esterificado) o alquilado tal como bencilo y tritiléteres, así como alquiléteres, tetrahidropiraniléteres, trialkilsililéteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres de alilo.
- 5 El término "proveedores de atención médica" se refiere a individuos u organizaciones que brindan servicios de atención médica a una persona, comunidad, etc. Ejemplos de "proveedores de atención médica" incluyen médicos, hospitales, comunidades de retiro de atención continua, centros de enfermería especializada, centros de atención subaguda, clínicas, clínicas de multiespecialidad, centros ambulatorios independientes, agencias de atención médica a domicilio y los HMO.
- 10 Como se usa en el presente documento, un agente terapéutico que "previene" un trastorno o condición se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o condición en la muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa el inicio o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o condición en relación con la muestra de control no tratada.
- 15 El término "tratamiento" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término "profiláctico o terapéutico" es reconocido en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la condición no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la condición no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).
- 20 El término "profármaco" pretende abarcar compuestos que, bajo condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I). Un método común para hacer un profármaco es incluir una o más unidades estructurales seleccionadas que se hidrolizan bajo condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras realizaciones, el profármaco se convierte por una actividad enzimática del animal huésped. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (por ejemplo, ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos) son profármacos preferidos de la presente invención. En ciertas realizaciones, algunos o todos los compuestos de fórmula I en una formulación representada anteriormente pueden reemplazarse con el profármaco adecuado correspondiente, por ejemplo, en el que un hidroxilo en el compuesto original se presenta como un éster o un carbonato o ácido carboxílico presente en el compuesto original se presenta como un éster.
- 25
- 30
- 35 **Composiciones Farmacéuticas**
- Las composiciones y métodos de los descritos en este documento pueden utilizarse para tratar a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el individuo es un mamífero tal como un humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un humano, la composición o el compuesto se administra preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas como agua o solución salina fisiológicamente regulada u otros solventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como el aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En una realización preferida, cuando tales composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para rutas de administración invasivas (es decir, rutas, tales como inyección o implantación, que evitan el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está libre de pirógenos, o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes se pueden elegir, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para seleccionar selectivamente una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación tal como tableta, cápsula (incluyendo cápsula de espolvoreado y cápsula de gelatina), gránulo, líofilo para reconstitución, polvo, solución, jarabe, supositorio, inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, por ejemplo, un parche para la piel. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, tal como una gota para los ojos.
- 40
- 45
- 50
- 55 Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúen, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Tales agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tal como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizadores o excipientes. La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la ruta de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de administración de fármacos autoemulsionantes o un sistema de administración de medicamentos automicroemulsificantes. La composición farmacéutica (preparación)
- 60

también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede haber incorporado en ella, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son portadores no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente simples de fabricar y administrar.

5 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

10 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

25 Se puede administrar una composición farmacéutica (preparación) a un sujeto por cualquiera de una serie de rutas de administración que incluyen, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, impregnaciones como en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, tabletas, cápsulas (incluidas las cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingualmente); anal, rectal o vaginalmente (por ejemplo, como pesario, crema o espuma); parenteralmente (incluyendo intramuscularmente, por vía intravenosa, subcutánea o intratecalmente como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); por vía nasal; intraperitonealmente; subcutáneamente, transdérmicamente (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel); y tópicamente (por ejemplo, como una crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel, o como una gota para los ojos). El compuesto también puede formularse para inhalación. En ciertas realizaciones, un compuesto puede simplemente disolverse o suspenderse en agua estéril. Los detalles de las rutas de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para los mismos se pueden encontrar, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nos. 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 y 4,172,896, así como en las patentes allí citadas.

35 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped que se esté tratando, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

45 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto.

50 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas (incluidas cápsulas de espolvoreado y cápsulas de gelatina), sellos, píldoras, tabletas, comprimidos para deshacer en la boca (usando una base aromatizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), liófilo, polvos, gránulos, o como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tales como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Las composiciones o compuestos también pueden administrarse como un bolo, electuario o pasta.

60 Para preparar formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas (incluidas las cápsulas de espolvorear y las cápsulas de gelatina), tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como el citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) agentes de relleno o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol

y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; (10) agentes complejantes, tales como ciclodextrinas modificadas y no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas (incluidas las cápsulas de espolvoreado y las cápsulas de gelatina), tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Se puede hacer una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grageas, cápsulas (incluidas las cápsulas de espolvoreado y las cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, opcionalmente pueden marcarse o prepararse con recubrimientos y conchas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos. conocido en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberan el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas útiles para la administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, liófilos para reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, ciclodextrinas y derivados de los mismos, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y sus mezclas.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración rectal, vaginal o uretral se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, que es sólida a temperatura ambiente, pero líquida a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración a la boca pueden presentarse como un enjuague bucal, o un aerosol oral, o una pomada oral.

Alternativa o adicionalmente, las composiciones se pueden formular para la entrega a través de un catéter, stent, alambre u otro dispositivo intraluminal. La entrega a través de tales dispositivos puede ser especialmente útil para el suministro a la vejiga, la uretra, el uréter, el recto o el intestino.

Las formulaciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen los portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, regulador o propelente que se requiera.

- 5 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

- 10 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

- 15 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto activo en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

- 20 Las formulaciones oftálmicas, pomadas para ojos, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Formulaciones oftálmicas de ejemplo se describen en las Publicaciones de los Estados Unidos Nos. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y la Patente de los Estados Unidos No. 6,583,124, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a las de los fluidos lagrimales, el humor acuoso o el humor vítreo o son comparables con tales fluidos. Una ruta de administración preferida es la administración local (por ejemplo, administración tópica, tales como gotas para los ojos, o administración a través de un implante).

- 25 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se usa en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaco, intradérmico intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

- 30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostatos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

- 35 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y  
40 mediante el uso de tensioactivos.

- Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

- 45 En algunos casos, para prolongar el efecto de un medicamento, es deseable disminuir la absorción del medicamento de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende 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 forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

- 55 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito

también se preparan atrapando el medicamento en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

5 Para uso en los métodos descritos en el presente documento, los compuestos activos pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0.1 al 99.5% (más preferiblemente, del 0.5 al 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los métodos de introducción también pueden proporcionarse mediante dispositivos recargables o biodegradables. Diversos dispositivos poliméricos de liberación lenta se han desarrollado y probado in vivo en los últimos años para el suministro controlado de medicamentos, incluidos los biofarmacéuticos proteicos. Se puede usar una variedad de polímeros biocompatibles (incluidos los hidrogeles), incluidos los polímeros biodegradables y no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio objetivo particular.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxico para el paciente.

15 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular o combinación de compuestos empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción de los compuestos particulares empleados, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con los compuestos particulares empleados, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y el historial médico previo del paciente tratado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

20 Un médico o veterinario con experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de la composición farmacéutica o compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. En general, se entiende que la cantidad efectiva del compuesto variará según el peso, el sexo, la edad y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad efectiva pueden incluir, entre otros, la gravedad de la condición del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico administrado con el compuesto de la invención. Las administraciones múltiples del agente pueden administrar una dosis total mayor. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosificación (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, incorporada aquí como referencia).

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente.

35 Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En ciertas realizaciones de la presente invención, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En realizaciones preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

40 El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluidos los primates, en particular los humanos, y otros mamíferos tales como equinos, bovinos, porcinos y ovinos; y aves de corral y mascotas en general.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse solos o para administración conjunta con otro tipo de agente terapéutico. Como se usa en el presente documento, la expresión "administración conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes de manera que el segundo compuesto se administre mientras el compuesto terapéutico administrado previamente sigue siendo eficaz en el cuerpo (por ejemplo, los dos compuestos son simultáneamente eficaz en el paciente, que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos se pueden administrar en la misma formulación o en una formulación separada, ya sea de forma concomitante o secuencial. En ciertas realizaciones, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse dentro de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, o una semana entre sí. Por lo tanto, un individuo que recibe dicho tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

50 Esta invención incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y métodos descritos en este documento. En ciertas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero sin limitación, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetraalquilamonio. En ciertas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero sin limitación, L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietyl)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietyl)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina y sales de zinc. En ciertas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales metálicas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También se pueden preparar mezclas de tales solvatos. La fuente de dicho solvato puede ser del disolvente de cristalización, inherente al disolvente de preparación o cristalización, o adventicio a tal disolvente.

- 5 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

- 10 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

- 15 Aquí se describe un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, mediante la fabricación de una formulación de un compuesto de la invención, o un kit como se describe en este documento, y comercializando a los proveedores de atención médica los beneficios de usar la formulación o kit para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o condiciones como se describe en este documento.

- 20 Aquí se describe un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, al proporcionar una red de distribución para vender una formulación de un compuesto de la invención, o un kit como se describe aquí, y proporcionar material de instrucción a pacientes o médicos para usar la formulación para tratar o prevenir cualquier de las enfermedades o condiciones como se describe en este documento.

- 25 En este documento se describe un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, mediante la determinación de una formulación y dosificación apropiadas de un compuesto de la invención para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o condiciones como se describe en este documento, realizando perfiles terapéuticos de formulaciones identificadas para la eficacia y toxicidad en animales y proporcionar una red de distribución para vender una preparación identificada con un perfil terapéutico aceptable. En ciertas realizaciones, el método incluye además proporcionar un grupo de ventas para comercializar la preparación a proveedores de atención médica.

- 30 Aquí se describe un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico mediante la determinación de una formulación y dosificación apropiadas de un compuesto de la invención para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o condiciones como se describe aquí, y otorgar licencias a un tercero de los derechos para un mayor desarrollo y venta de la formulación.

Ejemplos

Cualquier compuesto que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones se incluye con fines de referencia.

Ejemplo 1: protocolos sintéticos

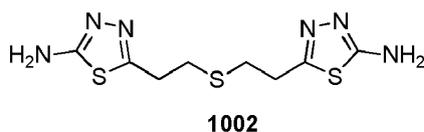
Síntesis de núcleos enlazadores:

- 35 5,5'-(butano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1001)



- 40 Una mezcla de adiponitrilo (8.00 g, 73.98 mmol) y tiosemicarbazida (13.48 g, 147.96 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (75 ml) se calentó a 80 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua. Se añadieron gránulos de hidróxido de sodio a la mezcla hasta que fue básica (pH 14). El precipitado blanco se recogió mediante filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 5,5'-(butano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1001, 13.07 g) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.00 (s, 4H), 2.84 (bs, 4H), 1.68 (bs, 4H).

- 45 Síntesis de 5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1002)

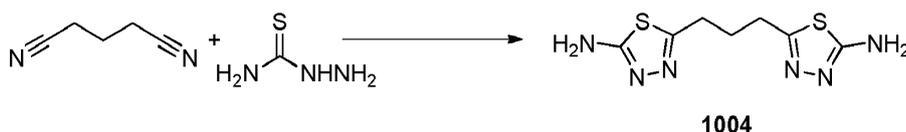


El compuesto 1002 se preparó como se describe en US/2002/0115698 A1 5,5'-(2-metilbutano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1003)



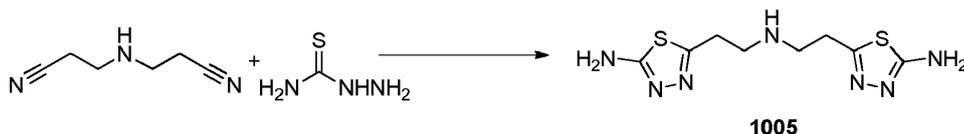
- 5 Una mezcla de ácido 3-metil adípico (5.00 g, 31.22 mmol) y tiosemicarbazida (5.69 g, 62.43 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (45 ml) se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua. Se añadieron gránulos de hidróxido de sodio a la mezcla hasta que fue básica (pH 14). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 5,5'-(2-metilbutano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1003, 8.97 g).  $^1\text{HRMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.00 (s, 4H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.69 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 1.89 -1.46 (m, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).
- 10

5,5'-(propano-1,3-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1004)

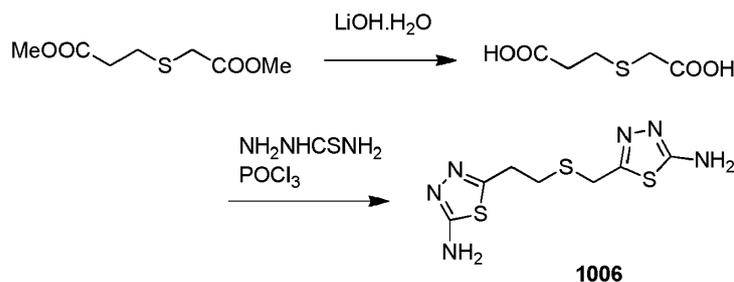


- 15 Una mezcla de glutaronitrilo (5.00 g, 53.13 mmol) y tiosemicarbazida (9.68 g, 106.26 mmol) en TFA (50 ml) se calentó a 85 °C durante 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua. Se añadieron gránulos de hidróxido de sodio a la mezcla hasta que fue básica (pH 14). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 5,5'-(propano-1,3-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1004, 13.72 g).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.06-7.03 (s, 4H), 2.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 2H).
- 20

- 5-(2-((2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)amino)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1005)



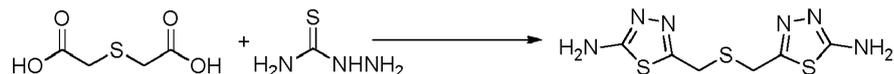
- 25 Una mezcla de 3,3'-iminodipropionitrilo (1.50 g, 12.18 mmol) y tiosemicarbazida (2.22 g, 24.36 mmol) en TFA (10 ml) se calentó a 85°C durante 4.5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua. Se añadieron gránulos de hidróxido de sodio a la mezcla hasta que fue básica (pH 14). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 5-(2-((2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil) amino)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1005, 1.47 g).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.95 (s, 4H), 2.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 2.83 (d,  $J = 6.3$  Hz, 4H).



- 30 A una solución de 3-((2-metoxi-2-oxoetil)tio) propanoato de metilo (5.0 g, 26 mmol) en THF/MeOH/agua (60 ml, 4: 1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (4.375 g, 101 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (~100

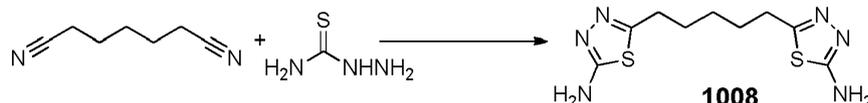
ml) y la solución resultante se acidificó con HCl 6N. La mezcla se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar ácido 3-((carboximetil)tio)propanoico (3.64 g, 85%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.55-2.57 (t, 2H) 2.75-2.79 (t, 2H) 3.27 (s, 2H) 12.41 (s, 2H)

- 5 A una mezcla de ácido 3-((carboximetil)tio) propanoico (3.64 g, 22.2 mmol) y tiosemicarbazida (4.1 g, 45 mmol) se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (25 ml). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 horas antes de verterla lentamente sobre hielo picado. El sólido separado se filtró y el filtrado se basificó a pH ~13 mediante hidróxido de sodio sólido. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó a 45°C al vacío durante la noche para proporcionar 1006 (~ 3 g, 50%) como un sólido color bronce. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.79-2.83 (t, 2H) 3.06-3.10 (t, 2H) 3.99 (s, 2H) 7.04 (s, 2H) 7.16 (s, 2H)



**1007**

- 15 Una mezcla de ácido 2,2'-tiodiacético (5.00 g, 33.3 mmol) y tiosemicarbazida (6.07 g, 66.6 mmol) en POCl<sub>3</sub> (40 ml) se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de hielo y agua. Se añadieron gránulos de hidróxido de sodio a la mezcla hasta que fue básica (pH 14). El precipitado blanco se recogió mediante filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 1007. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.18 (s, 4H), 3.96 (s, 4H).



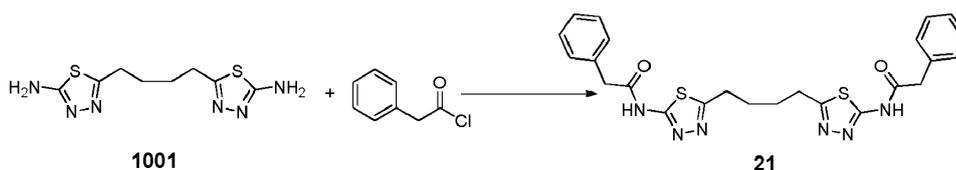
**1008**

- 20 Una mezcla de 1,5-dicianopentano (1.00 g, 8.19 mmol) y tiosemicarbazida (1.5 g, 16.40 mmol) en TFA (3 ml) se calentó a 85 °C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua. Se añadieron gránulos de hidróxido de sodio a la mezcla hasta que fue básica (pH 14). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 1008. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.98 (s, 4H), 2.81 (t, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (m, 2H).

Acilación del núcleo de diamino:

Método A: a través de cloruro de ácido

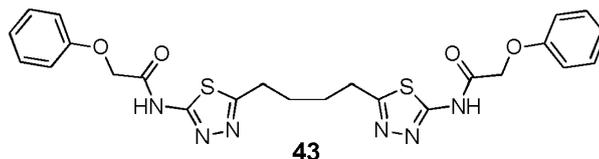
- 25 N,N'-[5,5'-(butano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)]-bis(2-fenilacetamida) (21)



**1001**

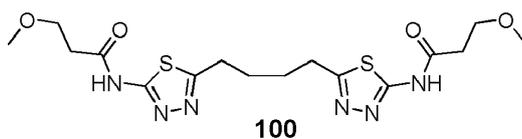
**21**

- 30 A una suspensión de 1001 (8.00 g, 31.21 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) 100 ml) a 0 °C se añadió cloruro de fenilacetilo (10.25 ml, 77.54 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 200 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar N,N'-[5,5'-(butano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)]-bis(2-fenilacetamida) (21, 14.02 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.66 (s, 2H), 7.34 (m, 10H), 3.81 (s, 4H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).

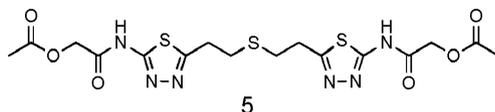


**43**

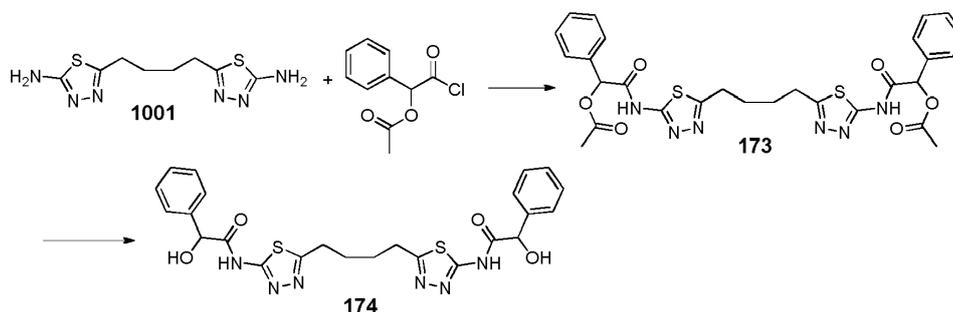
- 35 El compuesto 43 se preparó siguiendo el Método A usando cloruro de fenilacetilo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.68 (s, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 6.99-6.97 (m, 6H), 4.90 (s, 4H), 3.05 (bs, 4H), 1.79 (bs, 4H).



El compuesto 100 se preparó siguiendo el Método A.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.42 (s, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.6$  Hz, 4H), 3.24 (s, 6H), 3.01 (bs, 4H), 2.72 (t,  $J = 6.2$  Hz, 4H), 1.79 (bs, 4H).



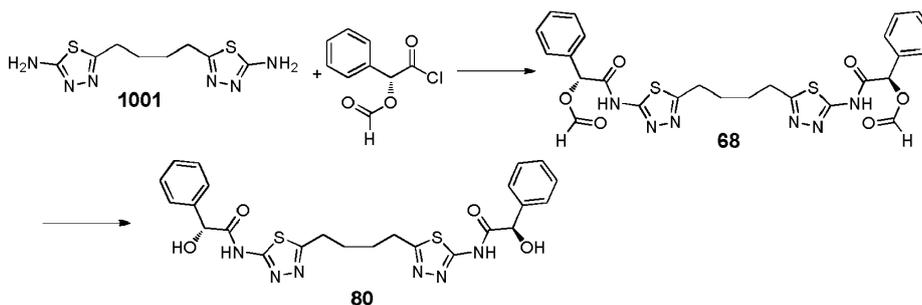
5 El compuesto 5 se preparó de acuerdo con el Método A:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 4H), 3.27 (t,  $J = 6.99$  Hz, 4H), 2.95 (t,  $J = 7.02$  Hz, 4H), 2.12 (s, 6H).



10 A una suspensión de 1001 (200 mg, 0.78 mmol) en NMP (2 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de ácido O-acetilmandélico (0.44 ml, 1.95 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1.5 h antes de inactivarse mediante la adición de agua ( $\sim 10$  ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y se secó. El material crudo se purificó por recristalización con una mezcla de DMSO y MeOH para proporcionar 173.

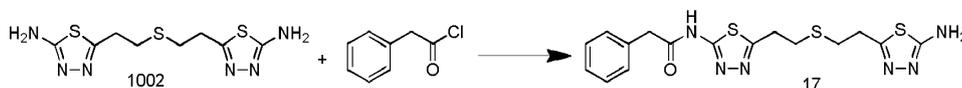
15 Se cargó un matraz con 173 y amoníaco 2 N en MeOH (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se eliminó y el material resultante se secó en el horno para proporcionar 174.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.42 (s, 2H), 7.53-7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 2H), 5.34 (d,  $J = 1.14$  Hz, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).

El compuesto 306 se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 174 anterior.



20 A una suspensión de 1001 (400 mg, 1.56 mmol) en NMP (4 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de (R)-(-)-O-formilmandeilo (0.61 ml, 3.90 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1.5 h antes de inactivarse mediante la adición de agua ( $\sim 10$  ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y se secó. El material crudo se purificó por recristalización con una mezcla de DMSO y MeOH para proporcionar 68.

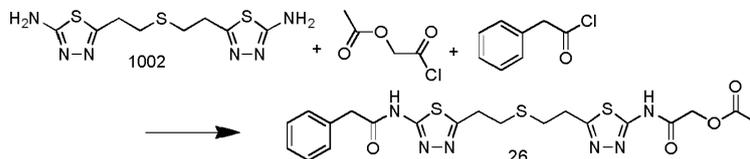
Se cargó un matraz con 68 y amoníaco 2 N en MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó y el material resultante se secó en el horno para proporcionar 80.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.53-7.31 (m, 10H), 6.34 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H).



25 A una suspensión de 1002 (544 mg, 1.89 mmol) en NMP (13 ml) a  $-15^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de fenilacetilo (0.249 ml, 1.89 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de agua

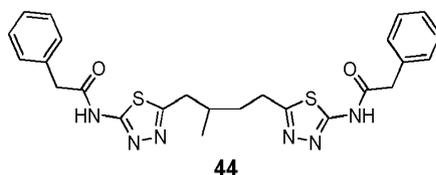
(54 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua (27 ml) y acetato de etilo (3x27 ml). El filtrado se basificó a pH 11 usando NaOH 2.5M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x54 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar N-(5-(2-((2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)tio)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenilacetamida (17, 56 mg)

5  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 7.32 (s, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.25 (t, J = 7.61 Hz, 2H) 3.06 (t, J = 7.25 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.86 Hz, 2H)

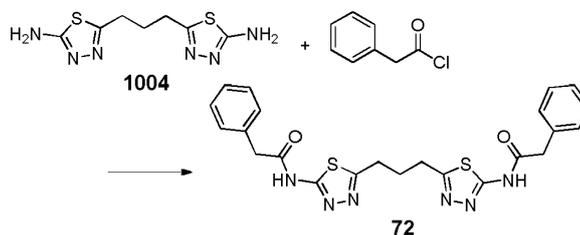


El cloruro de fenilacetilo (0.134 ml, 1.01 mmol) y el cloruro de acetoxiacetilo (0.109 ml, 1.01 mmol) se mezclaron juntos en NMP (0.5 ml). Esta mezcla se añadió lentamente a una suspensión de 1002 (292 mg, 1.01 mmol) en NMP (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h y se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó bajo alto vacío. El material crudo se purificó por HPLC preparativa. Compuesto 26:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 2H), 7.34 (3, 5H), 4.81 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.96 (bs, 4H), 2.14 (s, 3 H).

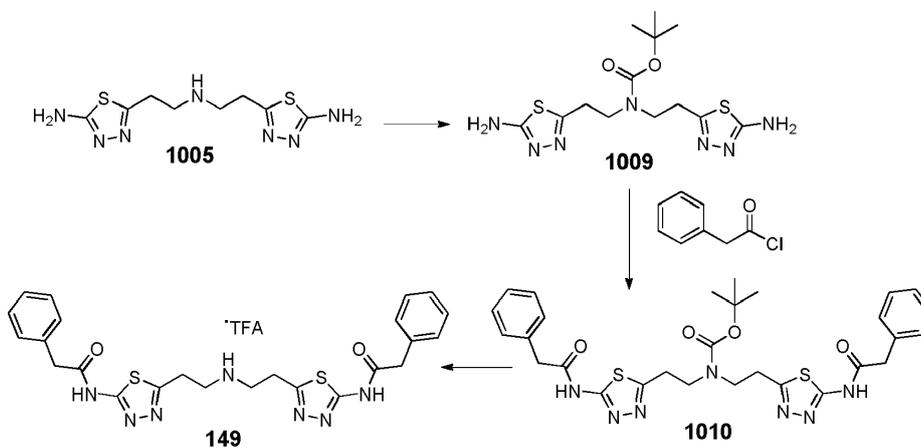
10



15 El compuesto 44 se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 21 descrito anteriormente.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 2H), 7.34-7.28 (m, 10H), 3.81 (s, 4H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.87 (dd, J = 7.9, 8.2 Hz, 1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H).



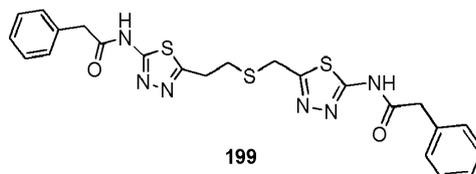
20 El compuesto 72 se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 21 descrito anteriormente. A una suspensión de diamina 1004 (0.70 g, 3.07 mmol) en NMP (15 ml) a 0°C se añadió cloruro de fenilacetilo (811  $\mu\text{L}$ , 6.13 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de agua. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar N,N'-[5,5'-(propano-1,3-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)]-bis(2-fenilacetamida) (72, 1.37 g).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 3.82 (s, 4H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.17-2.12 (m, 2H).



25 A una suspensión del compuesto 1005 (100 mg, 0.37 mmol) en DMF (12 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de (t-Boc) $_2$ O (88 mg, 0.41 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A

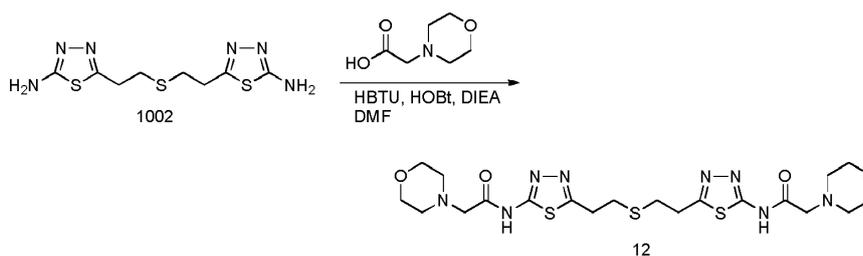
esta mezcla de reacción se le añadió NMP (2 ml) y luego se añadió cloruro de fenilacetilo (97  $\mu$ L, 0.74 mmol). La reacción se agitó durante 1 h antes de verterla en una mezcla de agua con hielo. El sólido se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 1010 (180 mg).

- 5 El producto anterior 1010 (160 mg, 0.26 mmol) en una mezcla de TFA (1.5 ml) y  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de concentrarse. El residuo se retomó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) y se concentró para proporcionar ácido N,N'-(5,5'-(azanediil-bis(etano-2,1-diil))-bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))-bis(2-fenilacetamida)trifluoroacético (149, 122 mg).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.81 (s, 2H), 8.75 (bs, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 3.84 (s, 4H), 3.45 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 3.39 (d, J = 6.0 Hz, 4H).

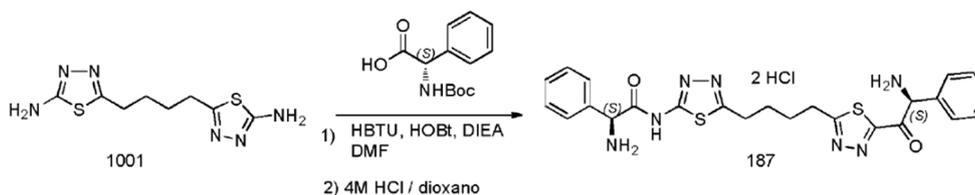


- 10 A una suspensión de 1006 (0.274 g, 1 mmol) en NMP (5 ml) se añadió cloruro de fenilacetilo (0.263 ml, 2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con agua. El sólido separado se filtró, se lavó con más agua y se secó. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 199 como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.87-2.91 (t, 2H) 3.25-3.29 (t, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.19 (s, 2H) 7.26-7.33 (m, 10H) 12.71-12.72 (br s, 2H).

- 15 Método B: vía ácido usando reactivos de acoplamiento de péptidos



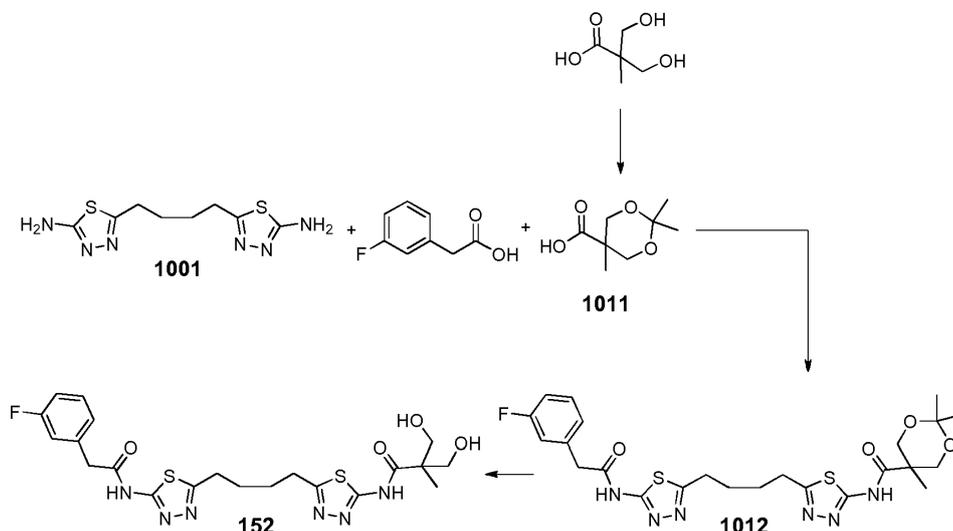
- 20 A un matraz que contenía 5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1002) (0.69 mmol, 0.20 g, 1.0 equiv.) se agregó ácido 2-morfolinoacético (1.52 mmol, 0.22 g, 2.2 equiv.), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (2.20 mmol, 0.83 g, 3.2 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (2.2 mmol, 0.29 g, 3.2 equiv.) 5 ml de DMF seguido de N,N-disopropiletilamina (DIEA) (5.52 mmol, 0.71 g, 0.960 mL, 8.0 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con 15 ml de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre  $\text{CDCl}_3$ . El  $\text{CDCl}_3$  se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar 0.04 g de compuesto 12.  $^1\text{H}$ RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Compuesto 12:  $\delta$  3.80 (multiplete ancho, 4H), 3.34 (dd, 4H, J = 7.2 Hz), 3.28 (s, 4 H), 3.00 (dd, 4H, J = 7.1 Hz), 2.63 (multiplete ancho, 4H).



- 30 A un matraz que contenía 5,5'-(butano-1,4-diil) bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1101) (3.9 mmol, 1.0 g, 1.0 equiv.) se añadió ácido (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-fenilacético (8.58 mmol, 2.15 g, 2.2 equiv.), HBTU (12.48 mmol, 4.73 g, 3.2 equiv.), HOBT (12.48 mmol, 1.69 g, 3.2 equiv.) 25 ml de DMF seguido de DIEA (31.2 mmol, 4.03 g, 5.43 ml, 8.0 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche y se vertió en 150 ml de agua. Los sólidos blancos que se formaron se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua y se secaron al vacío dando 2.47 g del intermedio protegido con bis-Boc.

- 35 A una suspensión del intermedio protegido con bis-Boc (2.76 mmol, 2.0 g, 1.0 equiv.) en 20 ml de diclorometano (DCM) se añadió HCl 4 M en dioxano (40 mmol, 10 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se volvió brevemente transparente y homogénea, luego se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante la noche y se diluyó con 20 ml de éter

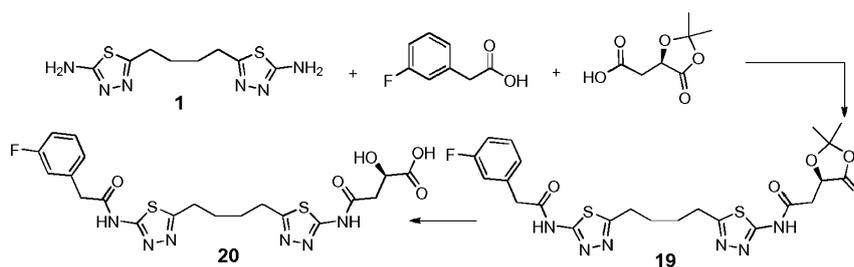
dietílico. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con éter dietílico adicional y se secaron al vacío dando 0.9 g 187. <sup>1</sup>HMRN (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) Compuesto 187: δ 9.13 (s, 4H), 7.61 (m, 4H), 7.48 (m, 6H), 6.2 (singlete ancho, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.04 (multiplete ancho, 4H), 1.77 (multiplete ancho, 4H).



- 5 A una solución de ácido 2,2-bis(hidroxi)metil)propiónico (5.00 g, 37.28 mmol) en acetona (80 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2,2-dimetoxipropano (6.88 ml, 55.92 mmol) y p-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.36 g, 1.86 mmol). La reacción se agitó durante 2 h antes de inactivarse con Et<sub>3</sub>N (0.30 ml). El volátil orgánico se eliminó bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el producto deseado 1011 (5.17 g) como un sólido blanco.
- 10 A una suspensión de diamina 1001 (500 mg, 1.95 mmol), ácido 3-fluorofenilacético (361 mg, 2.34 mmol) y ácido 1011 (442 mg, 2.54 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió HOBt (791 mg, 5.85 mmol) y seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (1.12 g, 5.85 mmol). La mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirse con agua. El precipitado se recogió por filtración por succión, se lavó con agua y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 1-10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar
- 15 N-(5-(4-(5-(2-(3-fluorofenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxamida (1012, 208 mg).

El producto anterior 1012 (87 mg, 0.16 mmol) y TFA (2 ml) en una mezcla de THF (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a 50 °C durante 5 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC para proporcionar

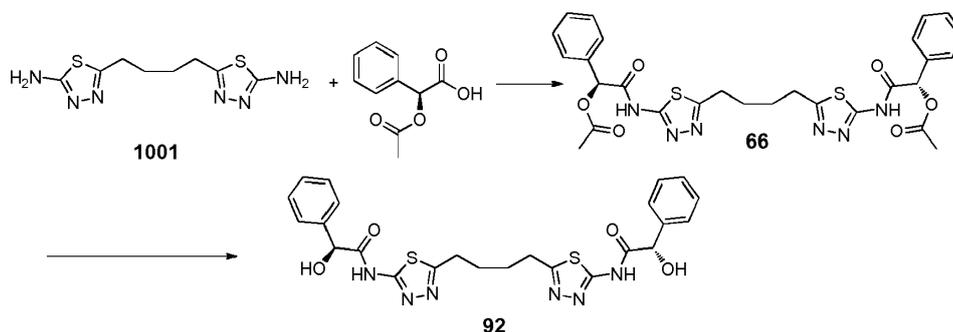
20 N,N'-(5-(4-(5-(2-(3-fluorofenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanamida (152). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.68 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 7.04-7.38 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.62 (dd, J = 10.7, 29.0 Hz, 4H), 3.03 (bs, 4H), 1.77 (bs, 4H), 1.14 (s, 3H).



- 25 A una suspensión de diamina 1001 (400 mg, 1.56 mmol), ácido 3-fluorofenilacético (313 mg, 2.03 mmol), ácido (R)-(-)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolano-4-acético (353 mg, 2.03 mmol) y Et<sub>3</sub>N (200 μL) en DMF (20 ml) a 0 °C se agregó HOBt (633 mg, 4.68 mmol) y seguido de EDC (897 mg, 4.68 mmol) (353 mg, 2.03 mmol). La mezcla se agitó de 0°C hasta temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirse con agua. El precipitado se recogió por filtración por succión y se lavó con agua. El sólido se enjuagó adicionalmente con una mezcla de MeOH-THF caliente. El filtrado combinado se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel eluyendo con MeOH al 1-10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar
- 30 (R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-fluorofenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,4-dihidroxi)butanamida (1013, 93 mg).

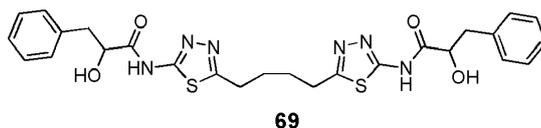
El producto anterior 1013 (87 mg, 0.16 mmol) y TFA (2 ml) en una mezcla de THF (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a 50°C durante 5 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-fluorofenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,4-dihidroxi)butanamida (153).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.03 (bs, 4H), 2.85-2.77 (m, 2H), 1.78 (bs, 4H).



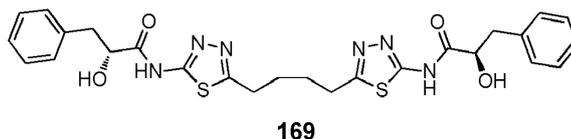
5 A una suspensión de ácido (S)-(+)- O-acetilmandélico (666 mg, 3.43 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (1.47 g, 3.86 mmol) en DMF (4 mL) se agregó DIEA (0.672 ml, 3.86 mmol) seguido de 1001 (400 mg, 1.56 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y se secó. El material crudo se purificó por recristalización con una mezcla de DMSO y MeOH para proporcionar 66.

10 Se cargó un matraz con 66 y amoníaco 2 N en MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se eliminó y el material resultante se secó en el horno para proporcionar 92.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.42 (s, 2H), 7.53-7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).



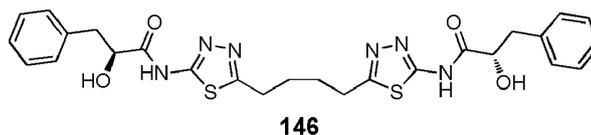
15 Se cargó un matraz con 1001 (200 mg, 0.78 mmol), ácido DL-3-fenil-lactico (285 mg, 1.716 mmol) y se añadió HOBt (527 mg, 3.9 mmol) en DMF (3 ml) EDC(897 mg, 4.68 mmol) seguido de trietilamina (0.87 ml, 6.24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml). La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 69.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.10 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).

20

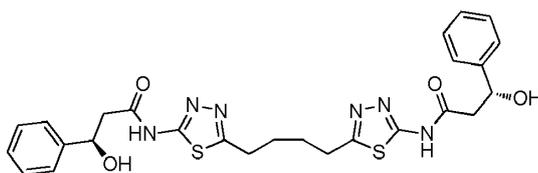


25 Se cargó un matraz con 1001 (200 mg, 0.78 mmol), ácido D-(+)- 3-fenil-lactico (285 mg, 1.716 mmol) y se añadió HOBt (464 mg, 3.43 mmol) en DMF (3 ml) EDC (822 mg, 4.28 mmol) seguido de trietilamina (0.718 ml, 5.15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml). La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 169.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).

30

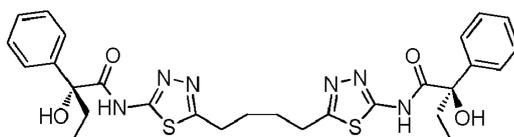


35 Se cargó un matraz con 1001 (200 mg, 0.78 mmol), ácido L-(-)- 3-fenil-lactico (285 mg, 1.716 mmol) y se añadió HOBt (464 mg, 3.43 mmol) en DMF (3 ml) EDC (822 mg, 4.28 mmol) seguido de trietilamina (0.718 ml, 5.15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml). La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con más agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 146.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.27 (s, 2H), 7.31 (m, 10H), 5.78 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 1.79 (bs, 4H).



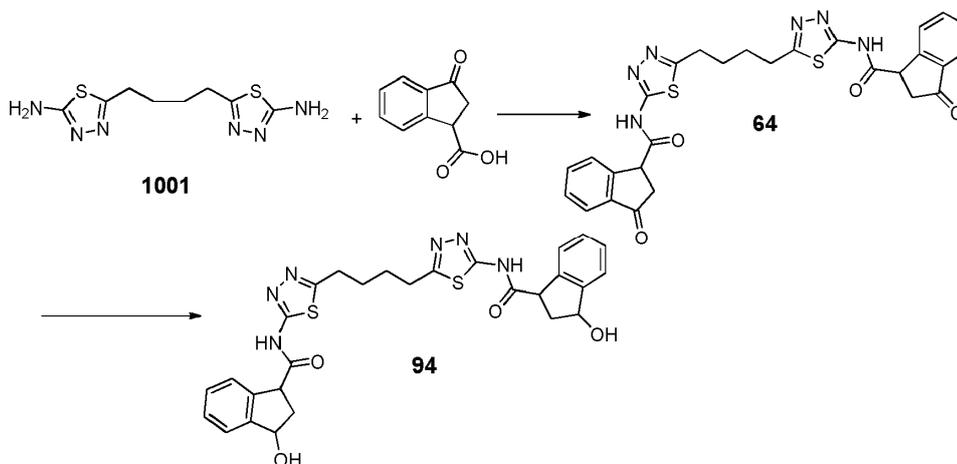
127

- 5 A una suspensión de ácido (R)-(+)- 3-hidroxi-3-fenilpropiónico (285 mg, 1.72 mmol) y HATU (719 mg, 1.89 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0.329 ml, 1.89 mmol) seguido de 1001 (200 mg, 0.78 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y se secó. El material crudo se purificó por recristalización con DMSO y MeOH para proporcionar 127. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.38 (s, 2H), 7.34 (m, 10H), 5.56 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.80 (m, 4H), 1.80 (bs, 4H).

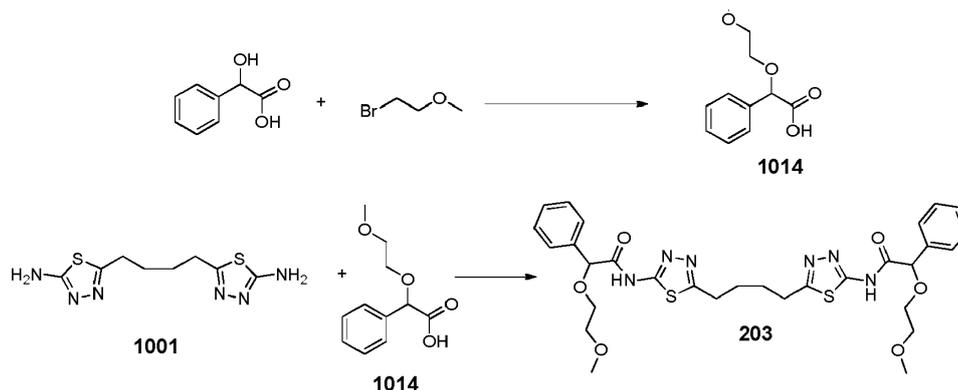


143

- 10 A una suspensión de ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilbutírico (310 mg, 1.72 mmol) y HATU (719 mg, 1.89 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0.329 ml, 1.89 mmol) seguido de 1001 (200 mg, 0.78 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). El material crudo se purificó por HPLC para proporcionar 143. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61 (d, J = 7.65 Hz, 4H), 7.34 (m, 6H), 2.99 (bs, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (m, 2H) 1.74 (bs, 4H), 0.80 (t, 6H).

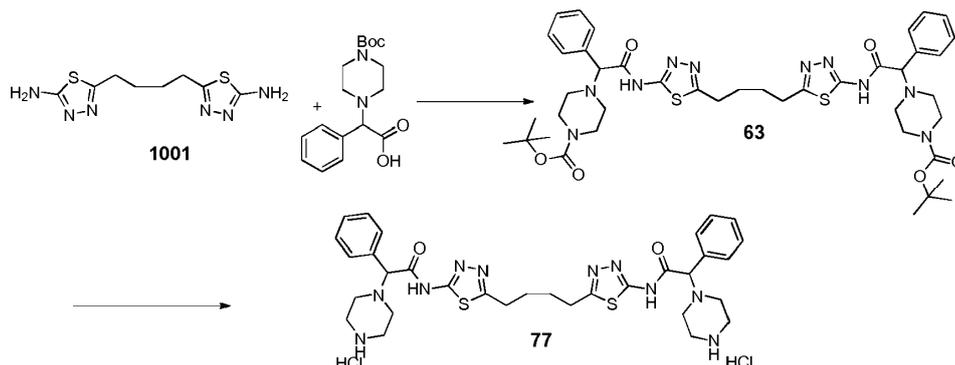


- 15 A una suspensión de ácido 3-oxo-1-indancarboxílico (604 mg, 3.43 mmol) y HATU (1.47 g, 3.86 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (0.672 ml, 3.86 mmol) seguido de 1001 (400 mg, 1.56 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). El precipitado de color marrón claro se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó. El material crudo se purificó por recristalización con una mezcla de DMSO y MeOH para proporcionar 64.
- 20 A una suspensión de 64 (100 mg, 0.175 mmol) en EtOH (20 ml) a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (15 mg, 0.384 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de inactivarse con HCl 1N. La mezcla se sometió a partición entre HCl 1 N y EtOAc, el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó adicionalmente por recristalización con una mezcla de DMSO y MeOH para proporcionar 94. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.81 (s, 2H), 7.34 (m, 8H), 5.56 (m, 2H), 5.11 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.05 (bs, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).
- 25



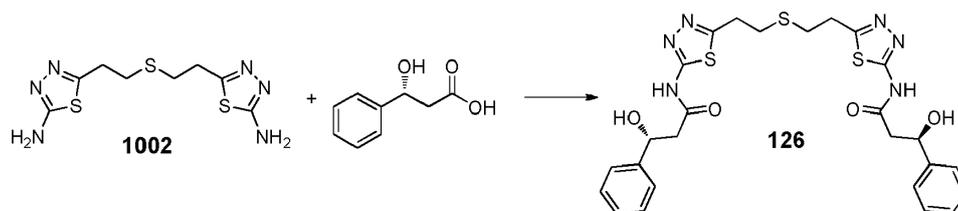
5 A una solución de ácido DL-mandélico (1 g, 6.57 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH (700 mg, 19.7 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante 20 minutos antes de agregar gota a gota 2-bromoetil metil éter (1.24 ml, 13.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche antes de que se inactivara con HCl 1N. La mezcla se sometió a partición entre HCl 1 N y EtOAc, el extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1014.

10 A una suspensión de 1014 (500 mg, 2.37 mmol) y HATU (995 mg, 2.62 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0.456 ml, 2.62 mmol) seguido de 1001 (277 mg, 1.08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 6 ml). La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por HPLC para proporcionar 203. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.58 (s, 2H), 7.49-7.37 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 8H), 3.27 (s, 6H), 3.01 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H).



15 A una suspensión de ácido 2-(4-Boc-piperazinil)-2-fenilacético (1.1 g, 3.43 mmol) y HATU (1.47 g, 3.86 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (0.672 ml, 3.86 mmol) seguido de 1001 (400 mg, 1.56 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó. El material crudo se purificó por recristalización con DMSO y MeOH para proporcionar 63.

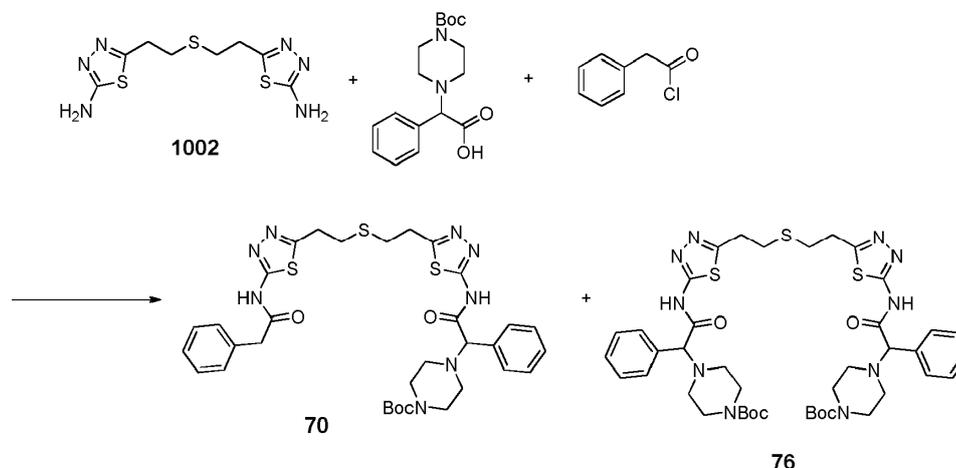
20 Se cargó un matraz con 63 y HCl 4N en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La precipitación se recogió por filtración, se enjuagó con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó para proporcionar 77. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (bs, 4H), 7.51-7.41 (m, 10H), 4.90 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.15 (bs, 8H), 3.03 (bs, 4H), 2.73 (bs, 8H), 1.76 (bs, 4H).



25 A una suspensión de ácido (R)-(+)- 3-hidroxi-3-fenilpropiónico (254 mg, 1.53 mmol) y HATU (640 mg, 1.68 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0.292 ml, 1.68 mmol) seguido de 1002 (200 mg, 0.693 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó. El material crudo se purificó

## ES 2 761 866 T3

por recristalización con una mezcla de DMSO y MeOH para proporcionar 126. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40 (s, 2H), 7.38 (m, 10H), 5.55 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.95 (t, 4H), 2.82 (m, 4H).



- 5 Se cargó un matraz con 1002 (200 mg, 0.693 mmol), ácido 2-(4-Boc-piperazinil)-2-fenilacético (244 mg, 0.763 mmol) y HOBt (187 mg, 1.39 mmol) en DMF (3 ml) se añadió EDC (332 mg, 1.73 mmol) seguido de trietilamina (0.290 ml, 2.08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de que se añadiera gota a gota cloruro de fenilacetilo (0.037 ml, 0.277 mmol) a 0°C y se agitó durante 1 hora antes de que se inactivara mediante la adición de agua (~ 10 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó. El material crudo se purificó por HPLC para proporcionar 70 y 76.

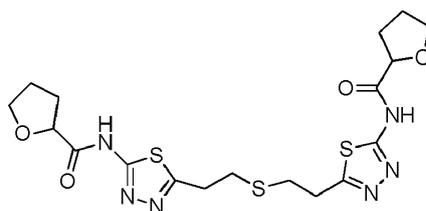


Se cargó un matraz con HCl 70 y 4N en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La precipitación se recogió por filtración, enjuague con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó para proporcionar 78. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.70 (s, 2H), 8.97 (bs, 2H), 7.50-7.29 (m, 10H), 4.72 (bs, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.27 (t, 4H), 3.15 (bs, 4H), 2.92 (t, 4H), 2.70 (bs, 4H).

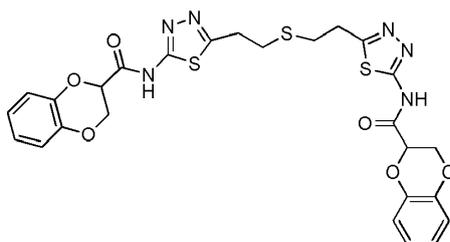


Se cargó un matraz con 76 y HCl 4N en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La precipitación se recogió por filtración, se enjuagó con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó para proporcionar 79. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87 (s, 2H), 9.03 (bs, 4H), 7.50-7.40 (m, 10H), 4.67 (bs, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.28 (t, 4H), 3.14 (bs, 8H), 2.97 (t, 4H), 2.71 (bs, 8H).

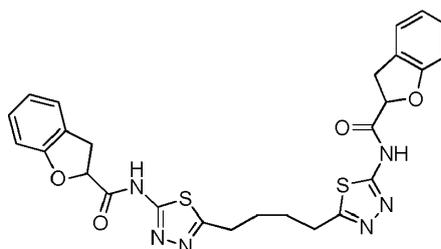
- 20 Procedimiento general de acoplamiento de amida (usado para los siguientes ejemplos): a una suspensión de concentración de 0.2 molar de ácido carboxílico (2 equivalentes) en DMF se añadió HATU (2 equivalentes) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fue transparente, seguido de la adición de una amina (1 equivalente) y DIPEA (4 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó.



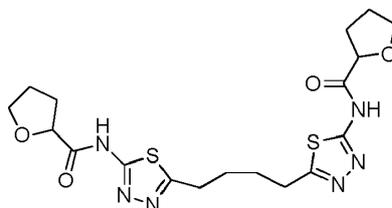
39: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.89-2.01 (m, 6H) 2.18-2.29 (m, 2H) 2.95-3 (m, 4H) 3.79-3.86 (m, 2H) 3.94-4.02 (m, 2H) 4.55-4.6 (m, 2H) 12.29 (brs, 2H).



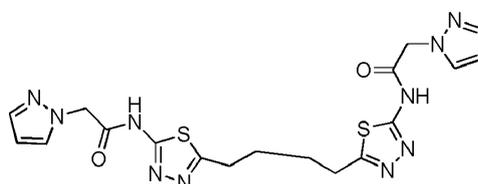
5 41: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.93-2.98 (m, 4H) 3.27-3.32 (m, 4H), 4.46 (s, 4H), 5.18-5.2 (br s, 2H) 6.88-7.03 (m, 8H) 12.87-12.92 (br s, 2H).



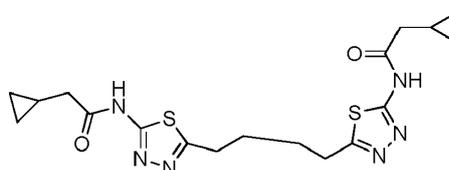
51: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 (br s, 4H) 3.05-3.06 (br s, 4H), 3.38-3.40 (m, 2H) 3.54-3.63 (m, 2H) 5.44-5.50 (m, 2H) 6.92-7.26 (m, 8H) 12.78 (br s, 2H).



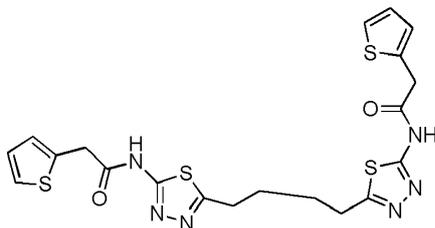
10 54: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.92-2.03 (m, 10H) 2.17-2.28 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.79-3.85 (m, 2H) 3.94-4.01 (m, 2H) 4.55-4.59 (m, 2H) 12.27 (br s, 2H).



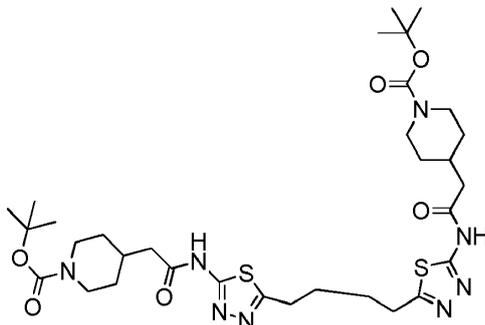
15 60: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.77 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 5.20 (s, 4H) 6.31 (br s, 2H) 7.49 (br s, 2H) 7.79 (br s, 2H) 12.80 (br s, 2H).



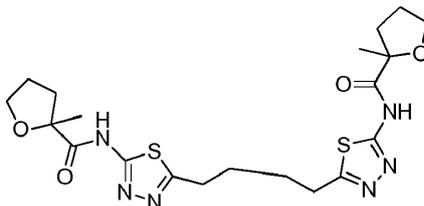
85: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.20-0.21 (br s, 4H) 0.48-0.50 (br s, 4H) 1.79 (br s, 4H) 2.35-2.38 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 12.32 (br s, 2H).



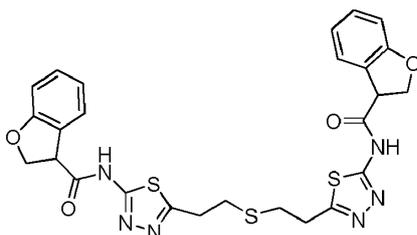
5 87: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.05 (s, 4H) 6.99 (br s, 4H) 7.42-7.44 (m, 2H) 12.68 (br s, 2H).



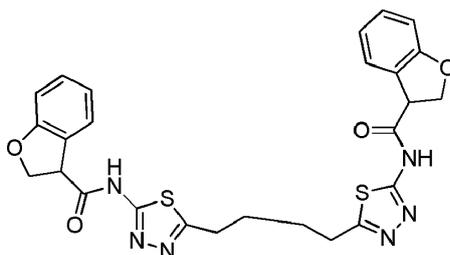
114: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.01-1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61-1.65 (m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65-2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89-3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H).



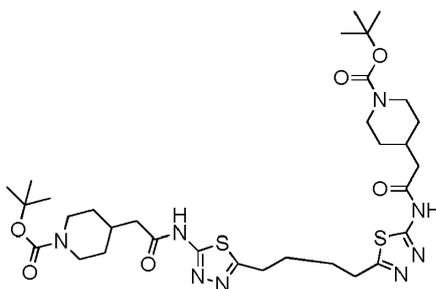
10 123: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.43 (s, 6H) 1.79-1.94 (m, 10H) 2.22-2.31 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.85-4.01 (m, 4H) 11.85 (br s, 2H).



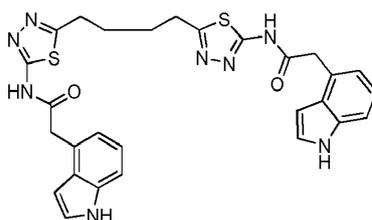
133: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.92-2.97 (m, 4H) 3.26-3.30 (m, 4H) 4.61-4.87 (m, 6H) 6.83-6.89 (m, 4H) 7.16-7.21 (m, 2H) 7.36-7.38 (m, 2H) 12.95 (br s, 2H).



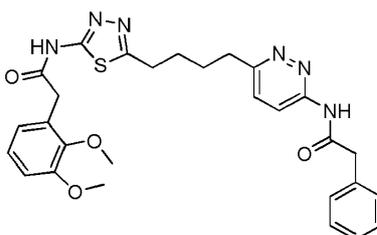
15 135: <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.77 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.60-4.87 (m, 6H) 6.83-6.89 (m, 4H) 7.16-7.22 (m, 2H) 7.36-7.38 (m, 2H) 12.92 (br s, 2H).



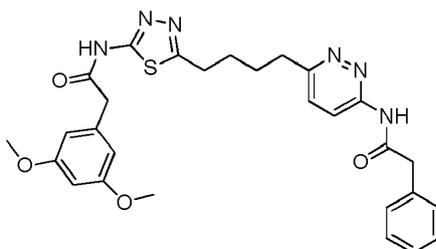
114:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.01-1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61-1.65 (m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65-2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89-3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H).



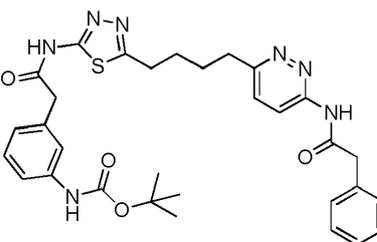
5 323:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.76 (brs, 4H) 3.01 (brs, 4H) 4.02 (s, 4H) 6.56 (s, 2H) 6.94-7.05 (m, 4H) 7.31-7.33 (m, 4H) 11.12 (brs, 2H) 12.69 (s, 2H).



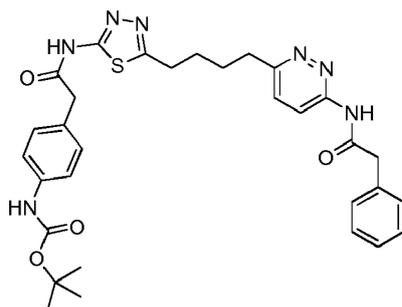
397:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.67-3.82 (m, 10H) 6.85-7.03 (m, 4H) 7.26-7.36 (m, 5H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



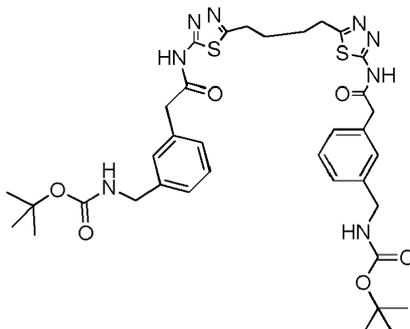
10 398:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.72-3.78 (m, 10H) 6.42-6.51 (m, 4H) 7.36 (m, 5H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



15 399:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.74-3.78 (m, 4H) 6.92-6.94 (m, 1H) 7.20-7.36 (m, 7H) 7.51-7.58 (m, 2H) 8.18-8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

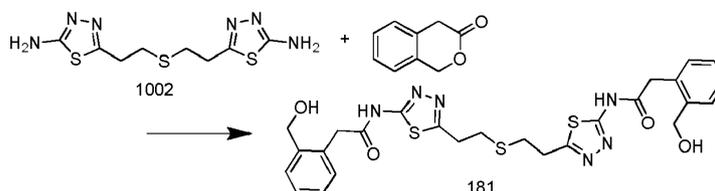


400:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71-3.78 (m, 4H) 7.18-7.42 (m, 9H) 7.54-7.58 (m, 2H) 8.18-8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

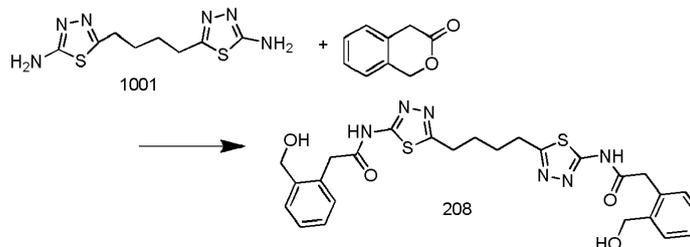


- 5 324:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 18H) 1.76 (brs, 4H) 3.01(brs, 4H) 3.79 (s, 4H) 4.11-4.13 (brs, 4H) 7.13-7.38 (m, 8H) 12.65 (s, 2H).

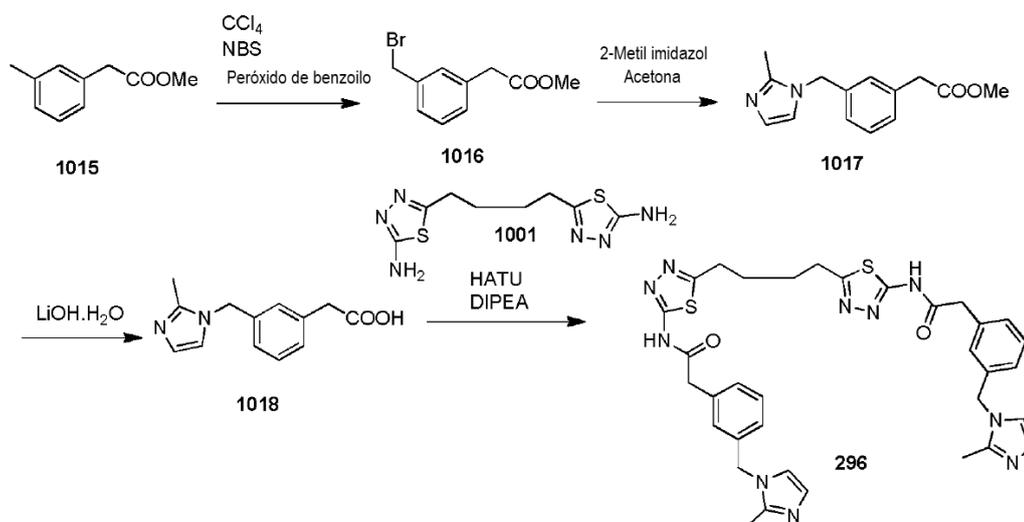
Método C: mediante acoplamiento de amida de aluminio con ésteres/lactonas



- 10 A una suspensión de 1002 (288 mg, 1.00 mmol) en tolueno (9 ml) se añadió 3-isocromanona (311 mg, 2.10 mmol) seguido de trimetil aluminio (2 M en tolueno, 1.0 ml, 2.00 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 15 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x20 ml), solución de cloruro de sodio al 10% (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró bajo presión reducida.
- 15 El producto crudo se purificó por HPLC para proporcionar N,N'-(5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2-(hidroximetil)fenil)acetamida) (181, 78 mg).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.42(d, J=6.84 Hz, 2H), 7.26(bs, 6H), 4.57(s, 4H), 3.90(s, 4H), 3.27(t, J=6.62 Hz, 4H), 2.94(t, J=6.44 Hz, 4H)



- 20 A una suspensión de 1001 (256 mg, 1.00 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió 3-isocromanona (311 mg, 2.10 mmol) seguido de trimetil aluminio (2 M en tolueno, 1.0 ml, 2.00 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 15 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x20 ml), solución de cloruro de sodio al 10% (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC para proporcionar N,N'-(5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2-(hidroximetil)fenil)acetamida) (208, 62 mg).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.41(s, 2H), 7.26(s, 6H), 4.56(s, 4H), 3.01(bs, 4H), 1.76(bs, 4H)

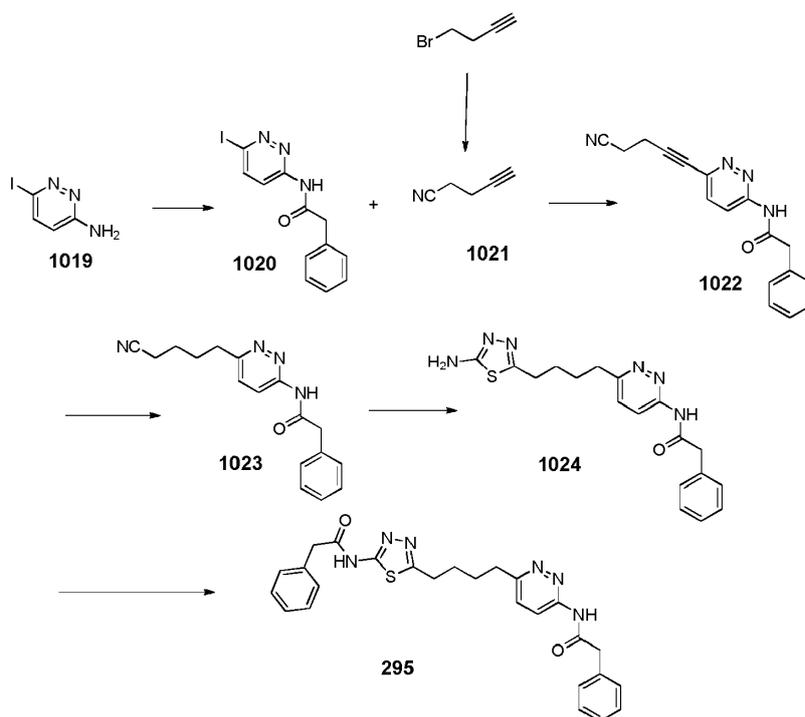


5 A una solución de 1015 (3.2 g, 19.5 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se añadió N-bromosuccinimida (3.47 g, 19.6 mmol) y peróxido de benzoilo (10 mg, catalítico). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche antes de filtrarse en caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en sílica gel eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 1016 (2 g, 42% de rendimiento) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51(s, 2H) 7.35 (m, 4H).

10 A una solución de 1016 (0.243 g, 1 mmol) en acetona (10 ml) se añadió 2-metil imidazol (0.41 g, 5 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua (~ 100 ml). La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 1017 (0.17 g, 69% de rendimiento) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.02 9m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H)

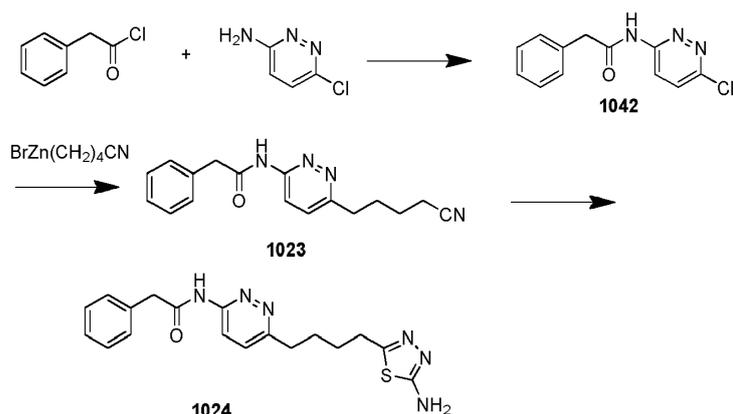
15 A una solución de 1017 (0.17 g, 0.69 mmol) en THF/MeOH/agua (10 ml, 2 ml, 2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.06 g, 1.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (~ 20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido acético. La capa acuosa se concentró y el producto se aisló por HPLC prep. El residuo obtenido se disolvió en agua (5 ml) y se le añadió ácido clorhídrico concentrado (83  $\mu\text{L}$ ) antes de concentrarse y secarse para proporcionar 1018 (0.15 g) como una sal de hidrocloreuro.

25 A una suspensión de ácido carboxílico 1018 (105 mg, 0.39 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (150 mg, 0.39 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1001 (50.5 mg, 0.197 mmol) y DIPEA (0.14 ml, 0.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 296 (112 mg, 83%).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.76 (brs, 4H) 2.38 (s, 6H) 3.01(brs, 4H) 3.82 (s, 4H) 5.25 (s, 4H) 7.09-7.38 (m, 12H) 12.64-12.67 (brs, 2H).



- 5 A una suspensión de 1019 (1.5 g, 6.8 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.9 ml, 13.6 mmoles) gota a gota seguido de cloruro de fenilacetilo (1.07 ml, 8.1 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 días. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc al 0-25% en hexano para proporcionar 1020.
- 10 A una solución de 4-bromo-1-butino (7 g, 53 mmol) en DMSO (30 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió NaI (7.94 g, 53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de enfriarla a  $0^\circ\text{C}$  y luego se añadió NaCN (5.2 g, 106 mmol). La mezcla resultante se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2.5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1021.
- 15 A una mezcla de 1020 (400 mg, 1.18 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (41 mg, 0.059 mmol) y CuI (11 mg, 0.059 mmol) en  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 ml) y THF (6 ml) bajo atmósfera de argón. se agregaron 1021 (187 mg, 2.36 mmol), luego se calentaron a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc al 0-60% en hexano para proporcionar 1022.
- 20 Una mezcla de 1023 (127 mg, 0.431 mmol) y tiosemicarbazida (51 mg, 0.561 mmol) en TFA (3 ml) se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de agua con hielo. La mezcla se basificó con gránulos de NaOH (pH 10). El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 1024.
- 25 A una solución de 1024 (38.4 mg, 0.104 mmol) en NMP (1 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de fenilacetilo (0.017 ml, 0.125 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1.5 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 295.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.72$  Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 10H), 3.81-3.78 (d,  $J = 8.43$  Hz, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

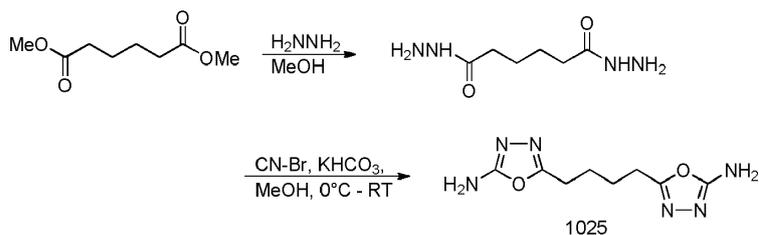
El compuesto 1024 también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



A una solución de 3-amino-6-cloropiridazina (11.14 g, 86.0 mmol) en NMP (279 ml) a 19 °C se añadió cloruro de fenilacetilo (18.2 ml, 137.6 mmol) gota a gota durante 5 minutos con la temperatura interna de la solución T<sub>i</sub> mantenido ≤ 28 °C. La mezcla resultante se agitó a 19°C durante 90 minutos y se vertió en agua con hielo (557 ml). El precipitado blanco se recogió mediante filtración por succión, se enjuagó con agua (2x110 ml) y éter dietílico (110 ml). El producto se secó durante la noche bajo alto vacío para proporcionar N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fenilacetamida (xxx, 18.8 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57(s, 1H), 8.40(d, J=9.636 Hz, 1H), 7.90(d, J=9.516 Hz, 1H), 7.36(m, 5H) 3.82(s, 2H)

Un matraz de tres cuellos de 1000 ml equipado con sonda de temperatura interna y embudo de adición se enjuagó con Ar<sub>(g)</sub>. Bajo presión positiva de argón, se cargó bromuro de 4-cianobutilzinc (0.5 M en THF, 500 ml, 250 mmol) en el embudo de adición y luego se añadió al recipiente de reacción a temperatura ambiente. Se añadió N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fenilacetamida sólida (20.6 g, 83.3 mmol) a la solución agitada a temperatura ambiente bajo flujo de Ar<sub>(g)</sub>, seguido de la adición de NiCl<sub>2</sub>(dppp) (4.52 g 8.33 mmol). La mezcla resultante se agitó a 19°C durante 240 minutos y luego se inactivó con etanol (120 ml). Se añadió agua (380 ml) a la solución roja agitada, dando un precipitado espeso. Se añadió acetato de etilo (760 ml) y se agitó bien durante 30 minutos. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de una almohadilla de celite. El licor madre se transfirió luego a un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (380 ml), solución de ácido etilendiaminotetraacético al 0.5% (380 ml) y nuevamente con H<sub>2</sub>O (380 ml). La capa orgánica se concentró por rotoevaporación. El aceite rojo resultante se redisolvió en EtOAc (200 ml) y se añadió HCl 1 M (380 ml) al matraz bien agitado. Después de 30 minutos, la mezcla se transfirió al embudo separador y se recogió la capa acuosa. La capa orgánica se extrajo con HCl 1 M (2x380 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó luego a ~ 7 usando una solución de bicarbonato de sodio al 7.5% y el precipitado de color amarillo pálido se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua (200 ml) y éter dietílico (2x200 ml). El sólido se secó durante la noche bajo alto vacío para proporcionar N-(6-(4-cianobutil) piridazin-3-il)- 2-fenilacetamida (1023, 14.76 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.29(s, 1H), 8.23(d, J=9.036 Hz, 1H), 7.59(d, J=9.246 Hz, 1H), 7.32(m, 5H), 3.79(s, 2H), 2.90(t, J= 7.357 Hz, 2H), 2.56(t, J= 7.038 Hz, 2H), 1.79(t, J= 7.311 Hz, 2H), 1.63(t, J= 7.01 Hz, 2H)

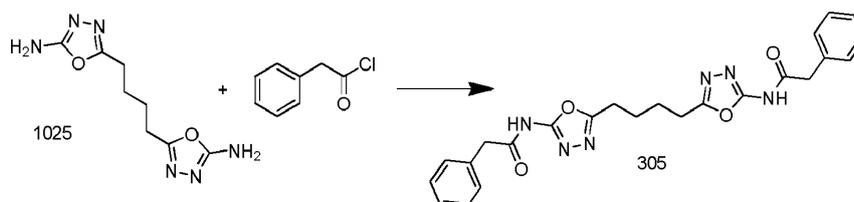
Se cargó N-(6-(4-cianobutil) piridazin-3-il)-2-fenilacetamida (14.7 g, 50.2 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo superior abierto. Al matraz se le añadió tiosemicarbazida (5.03 g, 55.2 mmol) y ácido trifluoroacético (88 ml). La suspensión de reacción se calentó en un baño a 65°C durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadió H<sub>2</sub>O (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se transfirió luego lentamente a una solución agitada de bicarbonato de sodio al 7.5% (1400 ml) enfriada en un baño a 0°C. El precipitado se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua (2x200 ml), éter dietílico (2x200 ml) y se secó bajo alto vacío durante la noche. El sólido blanquecino se suspendió en DMSO (200 ml) y se calentó en un baño a 80°C hasta que la temperatura interna alcanzó los 65°C. Se usó DMSO (105 ml) para enjuagar los lados del matraz. Se añadió lentamente H<sub>2</sub>O (120 ml) hasta que la solución se volvió ligeramente turbia y luego la mezcla se retiró del baño de calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba. El precipitado de color verde pálido se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua (200 ml) y éter dietílico (2x200 ml). El sólido se secó durante la noche a alto vacío para proporcionar N-(6-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il) butil) piridazin-3-il)-2-fenilacetamida (1024, 15.01 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28(s, 1H), 8.23(d, J=8.916 Hz, 1H), 7.59(d, J=8.826 Hz, 1H), 7.36(m, 5H), 7.07(s, 2H), 3.78(s, 2H), 2.87(t, J= 6.799 Hz, 4H), 1.69(bm, 4H)



A una solución de adipato de dimetilo (28.7 mmol, 5.0 g, 4.7 ml, 1.0 equiv.) en 20 ml de MeOH se añadió hidrazina anhidra (229.6 mmol, 7.36 g, 7.51 ml, 8.0 equiv.) y la mezcla se calentó hasta 50 °C, dando un precipitado blanco. La

mezcla se calentó durante una hora y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con MeOH adicional, luego se secó bajo alto vacío dando 4.6 g de adipohidrizida.  $^1\text{HRMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 2H), 4.14 (s, 4H), 2.00 (br s, 4H), 1.46 (br s, 4H).

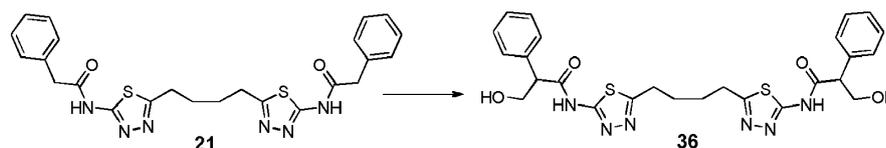
5 A una suspensión de adipohidrizida enfriada a  $0^\circ\text{C}$  (12.49 mmol, 4.0 g, 1.0 equiv.), se añadió bicarbonato de potasio (15.61 mmol, 1.56 g, 1.25 equiv.) en 25 ml de MeOH bromuro de cianógeno sólido (13.74 mmol, 1.44 g, 1.1 equiv.) en una porción. Esta mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  y se dejó calentar a TA durante una hora y luego se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y los sólidos se diluyeron con agua. El pH se ajustó a 12 con NaOH 2.5 N y los sólidos se recogieron por filtración. El sólido blanco se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para dar 1.73 g de oxadiazol 1025.  $^1\text{HRMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.85 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 1.68 (s, 4H).



10 A una suspensión de oxadiazol 1025 (181 mg, 0.81 mmol) en NMP (9 ml) se añadió trietilamina (0.564 ml, 4.05 mmol) y la mezcla se calentó hasta  $70^\circ\text{C}$ . La mezcla se dejó agitar durante 30 minutos seguido de la adición de cloruro de fenilacetilo (0.234 ml, 1.77 mmol). La temperatura de reacción se mantuvo a  $70^\circ\text{C}$  durante 15 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC en fase reversa dando 305 (0.015 g).  $^1\text{HRMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.74 (s, 2H), 7.33 (s, 10H), 3.74 (s, 4H), 2.85 (s, 4H), 1.76 (s, 4H).

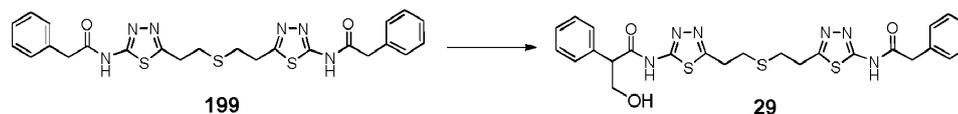
15

Funcionalización de núcleos diacilados:



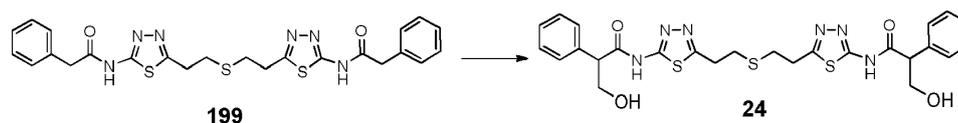
20 A una suspensión de 21 (2.25 g, 4.57 mmol) en una mezcla de THF (250 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) a temperatura ambiente se añadió NaOH (1.83 g, 45.67 mmol) y solución de formaldehído (37% en agua, 14.83 ml, 182.70 mmol). La mezcla resultante se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 7 h antes de que se enfriara hasta  $0^\circ\text{C}$  y se acidificó a pH 7 con solución de HCl acuoso. El precipitado blanco se recogió mediante filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar N,N'-[5,5'-(butano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)]-bis(3-hidroxi-2-fenilpropanamida) (36, 624 mg). La segunda precipitación del filtrado proporcionó producto adicional (1.29 g).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (bs, 2H), 7.35-7.30 (m, 10H), 5.09 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.02 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).

25



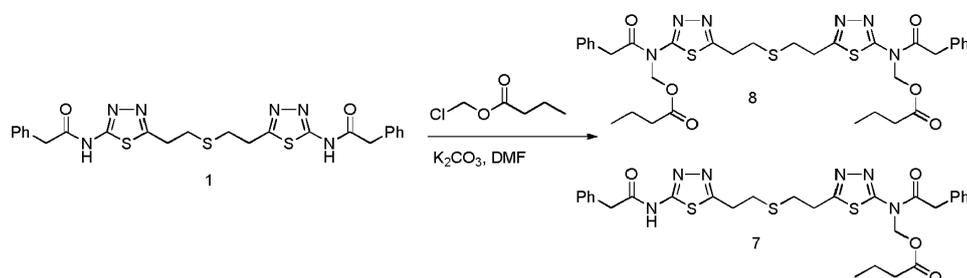
30 A una suspensión de 199 (300 mg, 0.572 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y MeOH (5 ml) se añadió carbonato de potasio (158 mg, 1.144 mmol) y solución de formaldehído (37% en agua, 2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h antes de enfriarse a  $0^\circ\text{C}$  y acidificarse a pH 7 con solución de HCl acuoso. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó. El material crudo se purificó por HPLC para proporcionar 29.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.34-7.26 (m, 10H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.24 (t, 4H), 2.93 (t, 4H).

30



35 A una suspensión de 199 (2.0 g, 3.81 mmol) en una mezcla de THF (250 ml) y MeOH (20 ml)  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) a temperatura ambiente se añadió NaOH 1 N (20 ml) y solución de formaldehído (37% en agua, 15 ml). La mezcla resultante se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche antes de que se enfriara hasta  $0^\circ\text{C}$  y se acidificó a pH 7 con solución de HCl acuoso. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua y se secó. El material crudo se purificó por HPLC para proporcionar 24.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.67 (bs, 2H), 7.36-7.30 (m, 10H), 5.10 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.95 (t, 4H).

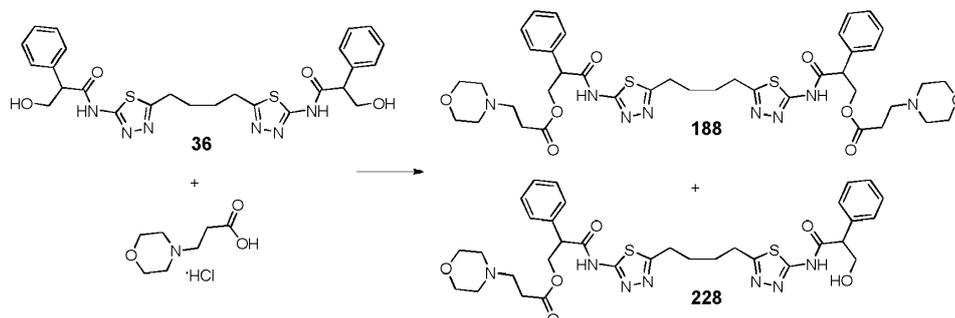
Profármacos:



5 A un matraz que contiene N,N'-(5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-fenilacetamida) (1) (9.4 mmol, 5.0 g, 1.0 equiv.) se añadieron 100 ml de DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.98 mmol, 2.89 g, 2.2 equiv.) y butirato de clorometilo (20.98 mmol, 2.86 g, 2.62 ml, 2.2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, luego se diluyó con 200 ml de agua y 200 ml de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre CDCl<sub>3</sub>. El CDCl<sub>3</sub> se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Los compuestos se purificaron por cromatografía en fase reversa (MeCN, H<sub>2</sub>O) dando 0.235 g del compuesto 8 y 0.126 g del compuesto 7.

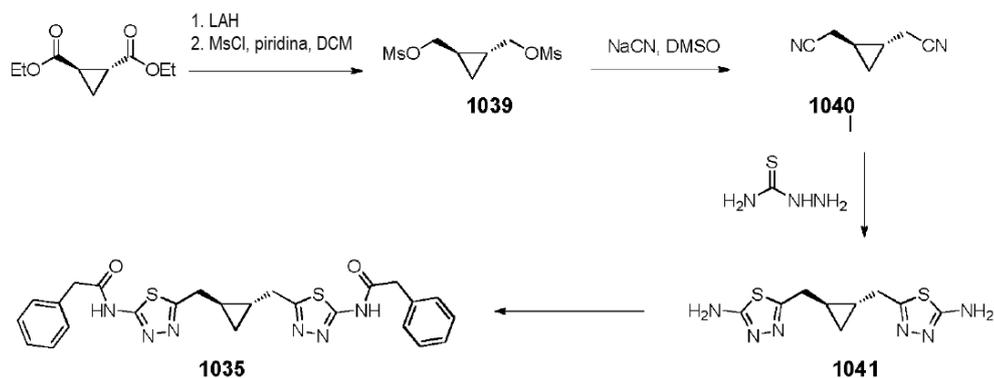
10 <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) Compound 8: δ 7.31 (m, 10H), 6.18 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.17 (dd, 2H, J = 6.8 Hz), 2.92 (dd, 2H, J = 6.8 Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H, J = 7.2 Hz), 1.54 (dt, 2H, J = 7.2, 7.4 Hz), 0.87 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

15 <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) Compound 7: δ 12.68 (s, 1H), 7.32 (m, 10H), 6.18 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.26 (dd, 2H, J = 7.0 Hz), 3.17 (dd, 2H, J = 6.8 Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H, J = 7.2 Hz), 1.54 (dt, 2H, J = 7.2, 7.4 Hz), 0.87 (t, 3H, J = 7.4 Hz).



20 A una suspensión de clorhidrato de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (500 mg, 2.56 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (534 mg, 2.79 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 40 minutos y seguido por la adición de diol 36 (642 mg, 1.16 mmol) y 4-DMAP (454 mg, 3.72 mmol). La mezcla resultante se agitó de 0°C hasta temperatura ambiente durante un período de 3.5 h antes de diluirse con EtOAc y agua fría. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 10-25% en EtOAc para proporcionar [[5,5'-(butano-1,4-diil)-bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)]-bis(azanediil)]-bis(3-oxo-2-fenilpropano-3,1-diil)-bis(3-morfolinopropanoato) (188, 340 mg) y un producto menos polar, 3-((5-{4-[5-(3-hidroxi-2-fenilpropanamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il] butil} -1,3,4-tiadiazol-2-il) amino)-3-oxo-2-fenilpropil 3-morfolinopropanoato (228, 103 mg). 188: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80 (s, 2H), 7.39 (m, 10H), 4.62 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 4H), 3.48 (bs, 8H), 3.02 (bs, 4H), 2.45 (bs, 8H), 2.25 (bs, 8H), 1.76 (bs, 4H).

25 228: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7.43-7.37 (m, 10H), 4.71 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.62 (bs, 4H), 3.11 (bs, 4H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.40 (bs, 4H), 1.90 (bs, 4H).

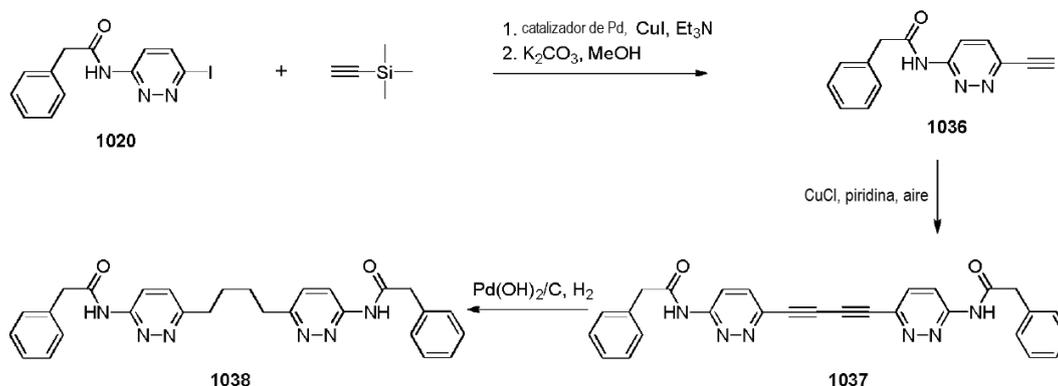


5 A una solución de dietil trans-1,2-ciclopropanodicarboxilato (5.00 g, 26.85 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución de LAH (67.13 ml, 1.0 M en THF, 67.13 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1.5 h antes de inactivarse con H<sub>2</sub>O (20 ml), NaOH 2N acuoso (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente antes de filtrarse a través de un tapón de celite. El filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el diol deseado (2.73 g) como un aceite incoloro.

10 A la mezcla de diol (2.00 g, 19.58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) a 0 °C se le añadió piridina (6.34 ml, 78.33 mmol) y seguido de MsCl (3.33 ml, 43.08 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora antes de calentarse hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O y se diluyó con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar 1039. Este producto crudo se disolvió en DMSO (75 ml) y se añadió NaCN (2.88 g, 58.75 mmol) y NaI (294 mg, 1.96 mmol). La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 8 h antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el producto crudo 1040 que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 Una mezcla de 1040 y tiosemicarbazida (3.75 g, 41.12 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (20 ml) se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua. Se añadieron gránulos de hidróxido de sodio a la mezcla hasta que fue básica (pH 14). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con agua, éter y se secó para proporcionar 1041 (472 mg).

20 A una suspensión de 1041 (70 mg, 0.26 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de fenilacetilo (72 µL, 0.55 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 3 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1035 (37 mg). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 2H), 7.34-7.27 (m, 10H), 3.82 (s, 4H), 3.04 - 2.75 (m, 4H), 1.14-1.12 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H).



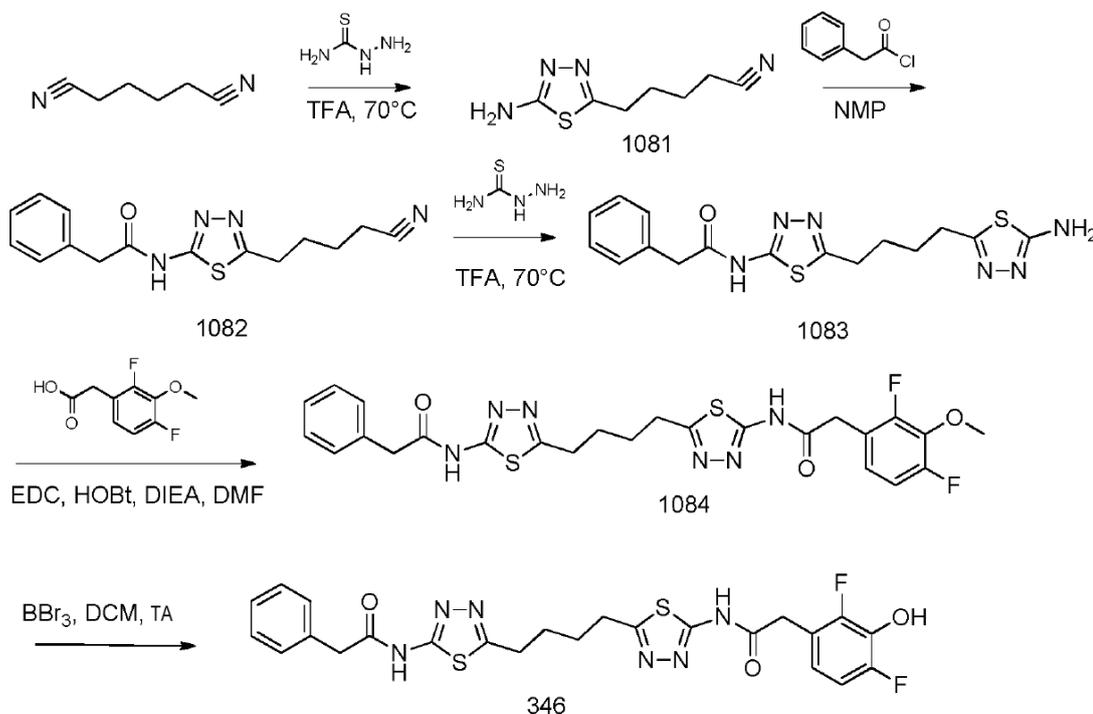
25 A una solución de 1020 (1.50 g, 4.42 mmol), etiniltrimetilsilano (813 µL, 5.75 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (310 mg, 0.44 mmol) y CuI (59 mg, 0.31 mmol) en THF (20 mL) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se agregó Et<sub>3</sub>N (6.16 ml, 44.23 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 5 h antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílica gel eluyendo con EtOAc al 10-50% en hexanos para proporcionar el producto deseado (1.21 g) como un sólido.

30

Una mezcla del intermedio anterior (1.07 g, 3.48 mmol) y  $K_2CO_3$  (0.40 g, 2.90 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en una mezcla de EtOAc y  $H_2O$ , y se neutralizó con solución de HCl 1N acuoso a pH 7. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílica gel eluyendo con EtOAc al 10-50% en hexanos para proporcionar el alquino 1036 deseado (0.48 g) como un sólido blanco.

A una solución de alquino 1036 (52 mg, 0.22 mmol) en piridina (5 ml) a temperatura ambiente se añadió CuCl (4.3 mg, 0.04 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo una corriente de aire durante 40 minutos mientras se consumía todo el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con solución de  $NH_4Cl$  (~2 ml) acuosa saturada. El precipitado blanquecino se recogió por filtración por succión, se lavó con  $H_2O$  y se secó. Este producto crudo de bis-acetileno 1037 (52 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de 1037 (52 mg) y  $Pd(OH)_2/C$  (100 mg) en una mezcla de DMF (5 ml) y THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de  $H_2$  durante 3 h a medida que se consumió todo el material de partida. El catalizador de paladio se filtró y el filtrado se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 1-10% en  $CH_2Cl_2$  para proporcionar el producto deseado 1038 (18 mg) como un sólido.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 2H), 8.20 (d, J = 8.97 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 10H), 3.78 (s, 4H), 2.90 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



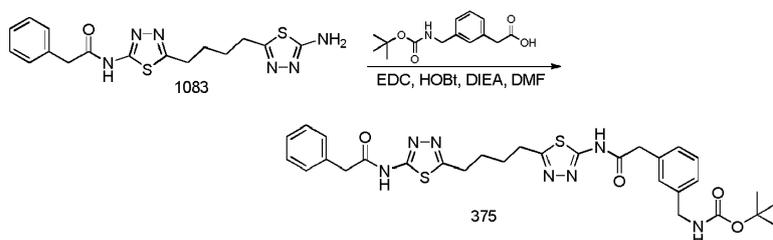
A una solución de adiponitrilo (19.02 g, 175.8 mmol) en TFA (50 mL) se le añadió tiosemicarbazida (16.02 g, 175.8 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y el pH se ajustó a 7 con NaOH sólido dando un precipitado blanco que se recogió por filtración y se lavó con agua. Los sólidos se secaron bajo alto vacío dando 9.22 g de 1081.  $^1H$ RMN ( $DMSO, d_6$ ):  $\delta$  7.02 (br s, 2H) 2.84 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.67 (m, 4H).

A una solución de 1081 (0.625 g, 2.87 mmol) en NMP (12.5 ml) se añadió cloruro de fenilacetilo (0.487 g, 0.42 ml, 3.15 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo una atmósfera de argón. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron bajo alto vacío para dar 0.805 g de 1082.  $^1H$ RMN ( $DMSO, d_6$ ):  $\delta$  12.65 (s, 1H) 7.31 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.53 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.78 (dq, 2H, J = 7.3, 7.1 Hz), 1.61 (dq, 2H, J = 7.3, 7.1 Hz).

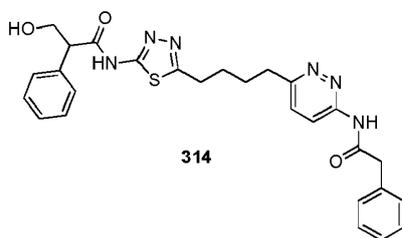
A una solución de 1082 (0.49 g, 1.33 mmol) en TFA (10 ml) se le añadió tiosemicarbazida (0.23 g, 1.46 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y el pH se ajustó a 7 con NaOH sólido dando un precipitado blanco que se recogió por filtración y se lavó con agua. Los sólidos

se secaron bajo alto vacío dando 0.367 g de 1083. <sup>1</sup>HMRN (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 12.70 (s, 1H) 7.34 (br s, 5H), 7.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.71 (br s, 4H).

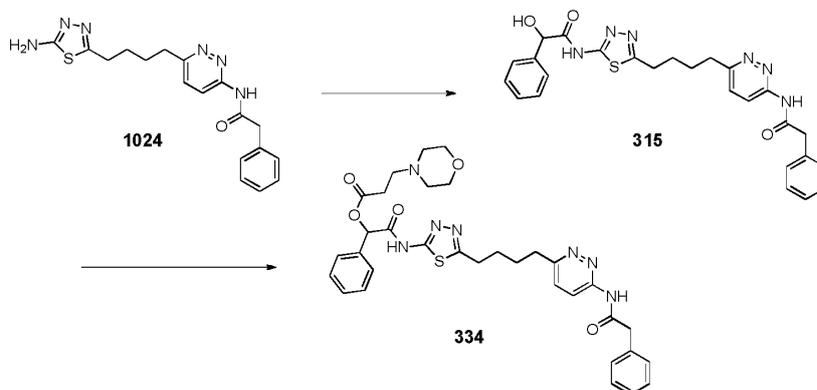
- 5 A una solución de 1083 (0.10 g, 0.267 mmol), ácido 2,4-difluoro-3-metoxifenilacético (0.058 g, 0.267 mmol), EDC (0.127 g, 0.667 mmol), HOBt (0.090 g, 0.667 mmol) en DMF (4 ml) se añadió DIEA (0.171 g, 0.231 ml, 1.335 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y los sólidos formados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron bajo alto vacío. El crudo 1084 se usó en la siguiente etapa sin purificación. A una solución de 1084 (0.050 g, 0.091 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió BBr<sub>3</sub> (1.0 ml, 1 mmol, 1.0 M en diclorometano) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (5 ml).
- 10 Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (15 ml) y el pH se ajustó a 12. La capa acuosa se lavó con diclorometano (4 x 5 ml) y el pH se ajustó a 4. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío dando 0.029 g de 346. <sup>1</sup>HMRN (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 12.66 (s, 2H), 10.12 (s, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.02 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H).



- 15 A una solución de 1083 (0.05 g, 0.133 mmol), ácido Boc-3-aminometil-fenilacético (0.035 g, 0.133 mmol), EDC (0.064 g, 0.332 mmol), HOBt (0.045 g, 0.332 mmol) en DMF (8 ml) se añadió DIEA (0.086 g, 0.115 ml, 0.665 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y los sólidos formados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron bajo alto vacío para dar 0.023 g de 375. <sup>1</sup>HMRN (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 12.66 (s, 2H), 7.27 (m, 10H), 4.11 (br s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H).
- 20



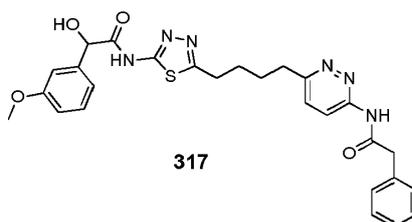
- 25 Se cargó un matraz con 1024 (100 mg, 0.27 mmol), ácido trópico (54 mg, 0.326 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C y se añadió HOBt (88 mg, 0.652 mmol) seguido de EDCI (156 mg, 0.815 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 10 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y se secó para proporcionar 314. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 10H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



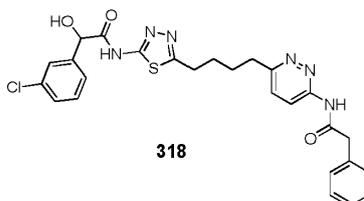
- 30 Se cargó un matraz con 1024 (500 mg, 1.36 mmol), ácido DL-mandélico (248 mg, 1.63 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C y se añadió HOBt (441 mg, 3.26 mmol) seguido de EDCI (781 mg, 4.08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C

5 durante 10 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos antes de que se enfriara mediante la adición de agua (~ 50 ml) a 0°C. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y se secó para proporcionar 315. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 8H), 6.35 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

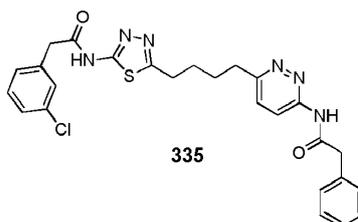
10 A una suspensión de hidrocloreto de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (209 mg, 1.07 mmol) en DMF (10 ml) se añadió EDCI (308 mg, 1.61 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se añadió 315 (447 mg, 0.889 mmol) y 4-DMAP (261 mg, 2.14 mmol). La mezcla resultante se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante un período de 6 h antes de inactivarse mediante la adición de agua con hielo (~ 50 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en EtOAc para proporcionar 334. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.45 Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 11H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.63 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



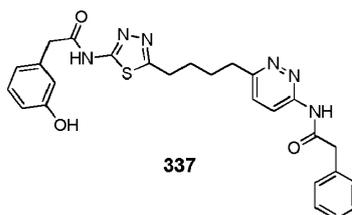
15 El compuesto 317 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 315. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-6.87 (m, 9H), 6.35 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.78 (m, 5H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



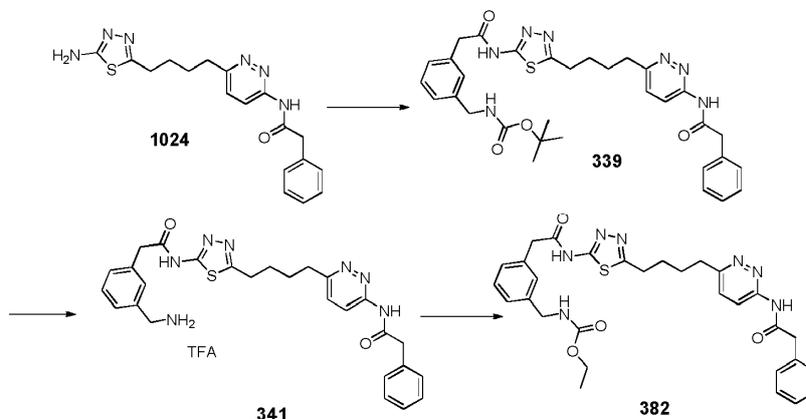
20 El compuesto 318 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 315. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.43 Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



25 Se cargó un matraz con 1024 (50 mg, 0.135 mmol), ácido 3-clorofenilacético (28 mg, 0.163 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C y se añadió HOBt (44 mg, 0.362 mmol) seguido de EDCI (78 mg, 0.408 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y éter y luego se secó para proporcionar 335. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 9H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



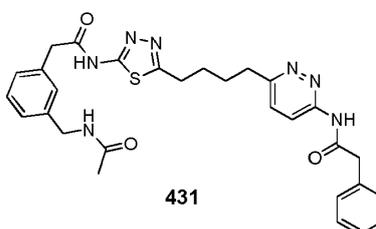
El compuesto 337 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 335.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.37$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.63$  Hz, 1H), 7.36-7.09 (m, 6H), 6.75-6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



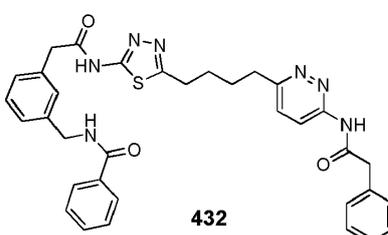
- 5 339, 341, 382: Se cargó un matraz con 1024 (100 mg, 0.27 mmol), ácido Boc-3-aminometil-fenilacético (86 mg, 0.325 mmol) en DMF (2 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió HOBT (88 mg, 0.65 mmol) seguido de EDCI (156 mg, 0.812 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h antes de que se enfriara mediante la adición de agua ( $\sim 10$  ml) a  $0^\circ\text{C}$ . El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y éter y luego se secó para proporcionar 339.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.42$  Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.13-4.11 (d,  $J = 10.62$ , 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H).

- 15 A una suspensión de 339 (50 mg, 0.081 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (2 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de evaporarse bajo vacío hasta sequedad. Se añadió éter y el precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más éter y diclorometano y luego se secó para proporcionar 341.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 8.14-8.11 (bs, 2H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.42$  Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

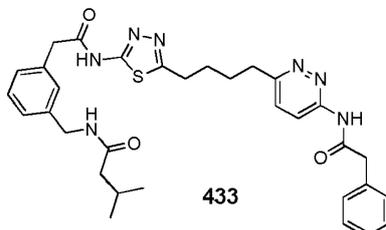
- 20 A una solución de 341 (10 mg, 0.0159 mmol) en DMF (1 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota trietilamina (4.4  $\mu\text{l}$ , 0.0317 mmol) seguido de cloroformato de etilo (1.8  $\mu\text{l}$ , 0.0191 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de inactivarse mediante la adición de agua ( $\sim 1$  ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 382.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 7.67-7.58 (bs, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.42$  Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.06-4.0 (q, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.19-1.13 (t, 3H).



- 30 El compuesto 431 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 382 con los reactivos apropiados.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.88$  Hz, 1H), 7.57-7.54 (d,  $J = 9.51$  Hz, 1H), 7.38-7.15 (m, 9H), 4.25-4.24 (d,  $J = 5.64$  Hz, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).

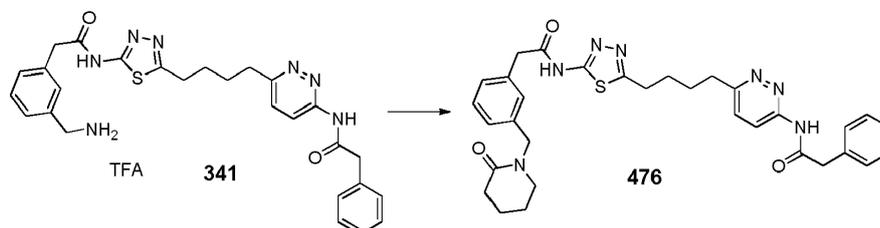


El compuesto 432 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 382 con los reactivos apropiados.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.04-9.01 (m, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.91$  Hz, 1H), 7.93-7.89 (d,  $J = 9.51$  Hz, 2H), 7.58-7.25 (m, 13H), 4.50-4.48 (d,  $J = 5.91$  Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



5

El compuesto 433 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 382 con los reactivos apropiados.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.31-8.21 (m, 1H), 8.20-8.19 (d,  $J = 9.57$  Hz, 1H), 7.57-7.54 (d,  $J = 8.73$  Hz, 1H), 7.35-7.13 (m, 9H), 4.26-4.24 (d,  $J = 5.52$  Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 0.86-0.85 (d,  $J = 3.99$  Hz, 6H).



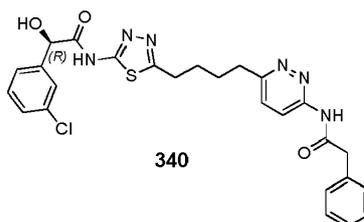
10

A una solución de 341 (70 mg, 0.111 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota trietilamina (31  $\mu\text{l}$ , 0.22 mmol) seguido de cloruro de 5-bromovalerilo (12  $\mu\text{l}$ , 0.122 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Luego se añadió tert-butoxido de potasio (50 mg, 0.445 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua ( $\sim 2$  ml) a 0°C. La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 476.

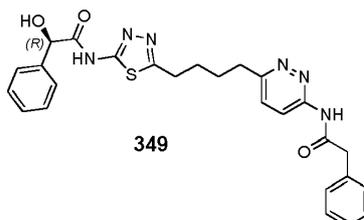
15

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.42$  Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.35 (bs, 2H), 3.20 (bs, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.30 (bs, 2H), 1.68-1.80 (d, 6H).

20

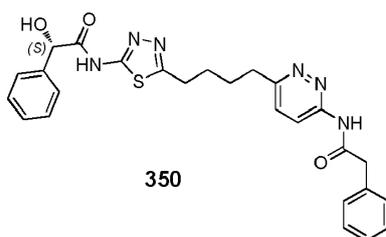


El compuesto 340 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 315 con los reactivos apropiados.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.24$  Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

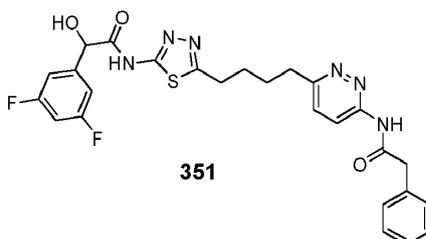


25

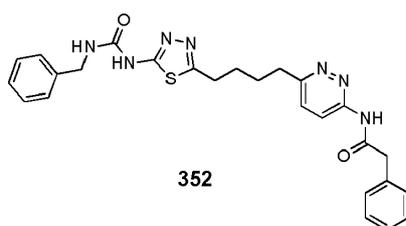
El compuesto 349 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 315 con los reactivos apropiados.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.76$  Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 11H), 6.36 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



El compuesto 350 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 315 con los reactivos apropiados.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.67$  Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 11H), 6.34 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

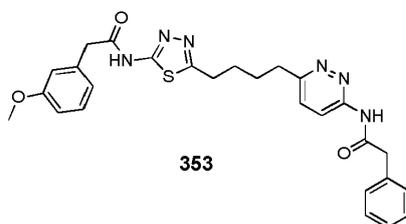


5 El compuesto 351 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 315 con los reactivos apropiados.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.21-8.18 (d,  $J = 8.67$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.72$  Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



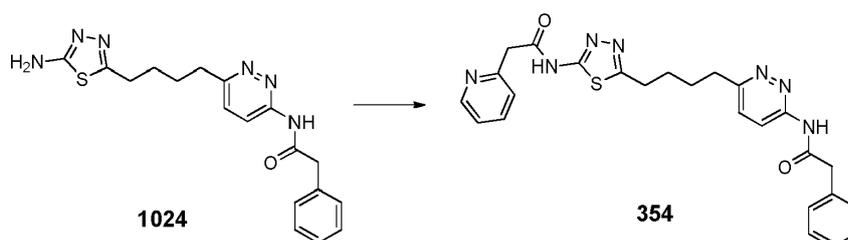
10 A una solución de 1024 (50 mg, 0.136 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota trietilamina (38  $\mu\text{l}$ , 0.271 mmol) seguido de isocianato de bencilo (20  $\mu\text{l}$ , 0.163 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml) a 0°C. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 352.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.42$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 8.79$  Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 10H), 7.06 (bs, 1H), 4.37-4.35 (d,  $J = 5.22$  Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 4H), 1.73 (bs, 4H).

15

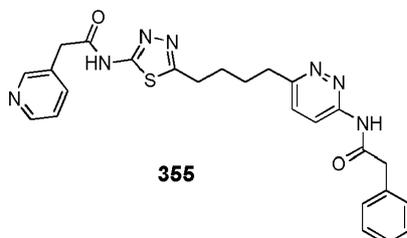


El compuesto 353 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 335.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.57 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.45$  Hz, 1H), 7.57-7.54 (d,  $J = 9.48$  Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 6H), 6.91-6.84 (m, 3H), 3.76 (m, 7H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

20

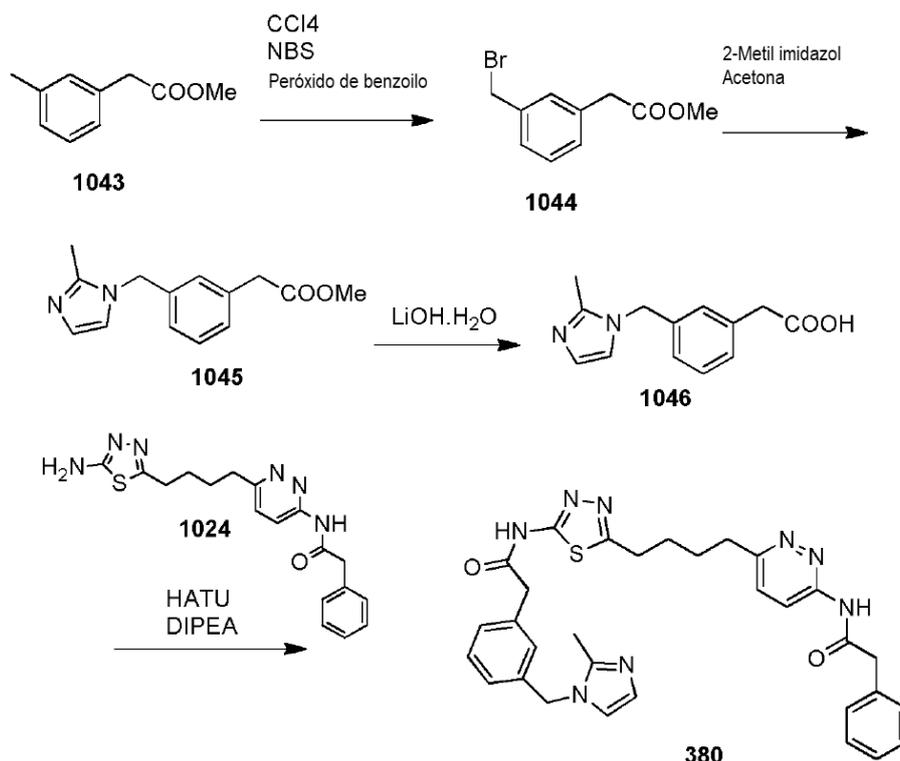


- 5 Se cargó un matraz con 1024 (50 mg, 0.135 mmol), clorhidrato de ácido 2-piridin acético (27 mg, 0.156 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C y se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (91 ul) seguido de trietilamina (54 ul, 0.39 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y éter y luego se secó para proporcionar 354. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 7H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



- 10 El compuesto 355 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 354. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.70 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77-7.73 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

Los compuestos 309 y 310 se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 354.



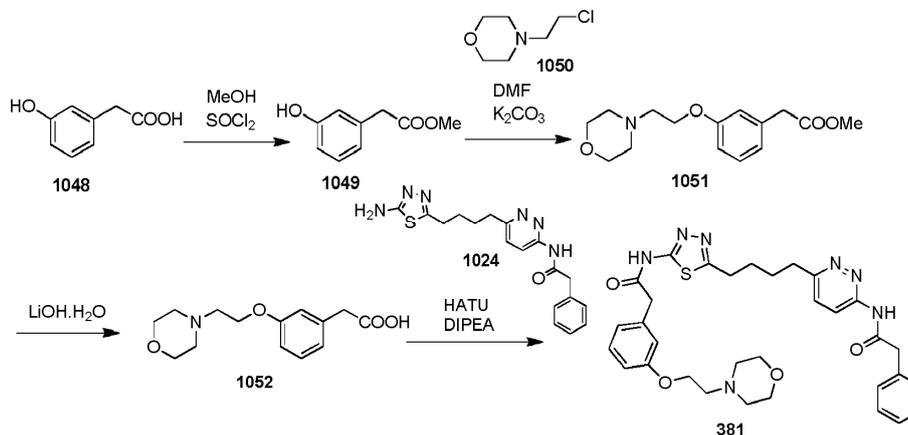
- 15 A una solución de 1043 (3.2 g, 19.5 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se añadió N-bromosuccinimida (3.47 g, 19.6 mmol) y peróxido de benzoilo (10 mg, catalítico). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche antes de filtrarse en caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 1044 (2 g, 42% de rendimiento) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51(s, 2H) 7.35 (m, 4H)

- 20 A una solución de 1044 (0.243 g, 1 mmol) en acetona (10 ml) se añadió 2-metilimidazol (0.41 g, 5 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida y el residuo obtenido se

diluyó con agua (~ 100 ml). La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 1045 (0.17 g, 69% de rendimiento) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.02 (m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H)

A una solución de 1045 (0.17 g, 0.69 mmol) en THF/MeOH/agua (10 ml, 2 ml, 2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.06 g, 1.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (~ 20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido acético. La capa acuosa se concentró y el producto se aisló por HPLC preparativa. El residuo obtenido se disolvió en agua (ml) y se le añadió ácido clorhídrico concentrado (ml) antes de concentrarse y secarse para proporcionar 1046 (0.15 g) como una sal de hidrocloreuro.

A una suspensión de ácido carboxílico 1046 (41.8 mg, 0.157 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (61.3 mg, 0.161 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1024 (52.5 mg, 0.142 mmol) y DIPEA (50 ul, 0.29 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se trituró con éter. El sólido separado se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar 380 (40 mg, 48%). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91-3.02 (brs, 4H) 3.78-3.83 (m, 4H) 5.34 (s, 2H) 7.16-7.57 (m, 12H) 8.19-8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)



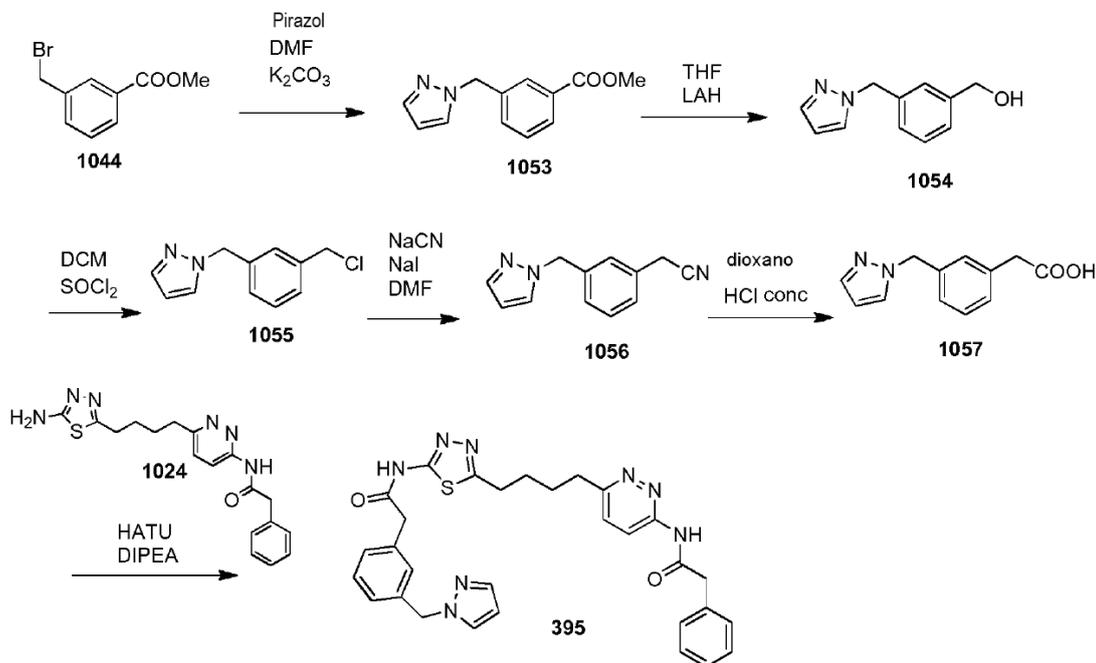
A una solución enfriada con hielo de 1048 (5 g, 0.033 mol) en metanol (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (0.2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 1049 (5 g) como un aceite y se usó como tal para la siguiente etapa. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 3.62 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 6.76-6.87 (m, 3H) 7.18-7.21 (m, 1H).

A una solución de 1049 (1 g, 6 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2.08 g, 15 mmol), 1050 (1.225 g, 6.62 mmol) y yoduro de sodio (10 mg). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche antes de diluirse con agua (~ 100 ml). La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 1051 (1 g, 60% de rendimiento) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 2.61 (s, 4H) 2.83 (t, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 3.73-3.77 (m, 4H) 4.14 (t, 2H) 6.88-6.91 (m, 3H) 7.26-7.29 (m, 1H)

A una solución de 1051 (1 g, 3.57 mmol) en THF/MeOH/agua (30 ml, 5 ml, 5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.3 g, 7.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (~ 50 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se concentró y el producto se aisló por HPLC prep. El residuo obtenido se disolvió en agua (ml) y se le añadió ácido clorhídrico concentrado (ml) antes de concentrarse y secarse para proporcionar 1052 como una sal de hidrocloreuro.

A una suspensión de ácido carboxílico 1052 (47.4 mg, 0.157 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (61.3 mg, 0.161 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción se volvió clara, seguido de la adición de una amina 1024 (52.5 mg, 0.142 mmol) y DIPEA (50 ul, 0.29 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 381 (40 mg, 46% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.72 (t, 2H) 2.89-2.9

(m, 4H) 3.02 (brs, 4H) 3.336 (m, 2H) 3.76-3.78 (m, 2H) 4.09 (m, 2H) 6.88-6.93 (m, 3H) 7.24-7.36 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



5 A una solución de 1044 (2.29 g, 0.01 mol) en DMF (100 ml) se añadió carbonato de potasio (1.38 g, 0.01 mmol) y pirazol (0.68 g, 0.01 mol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 5 horas antes de diluirse con agua (~ 100 ml). La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1053 (1 g, 50% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 3.94 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.33 (s, 1H) 7.42-7.48 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.00-8.02 (m, 1H)

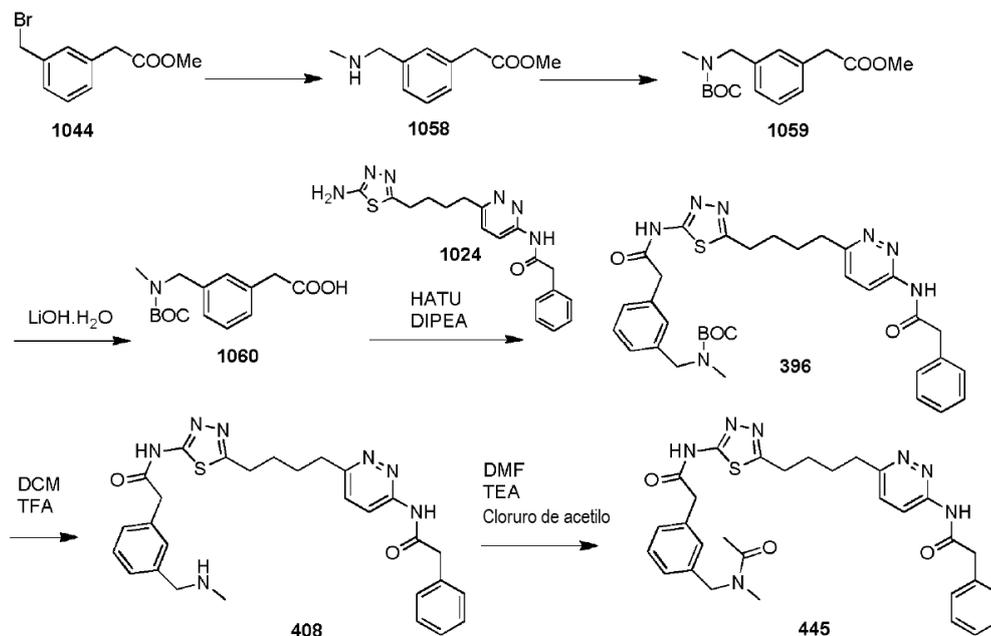
15 A una solución enfriada con hielo de 1053 (1 g, 4.62 mmol) en THF (20 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (2.5 ml, 2 M/THF) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 horas antes de inactivarse con solución saturada de sal de Rochelle. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1054 (0.8 g, 92% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 4.71 (s, 2H) 5.35 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 7.15-7.43 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)

20 A una solución de 1054 (0.8 g, 4.2 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de tionilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 1055 (1 g, rendimiento del 97%) como una sal de HCl. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.75 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 7.19-7.50 (m, 5H) 7.86 (s, 1H) 11.49-11.60 (brs, 1H)

25 A una solución de 1055 (1 g, 4.1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió cianuro de sodio (0.625 g, 12.7 mmol) y yoduro de sodio (20 mg) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 70°C durante 2 horas antes de diluirse con agua. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1056 (0.664 g, 83% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 3.76 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.35 (s, 1H) 7.19-7.46 (m, 5H) 7.61 (s, 1H)

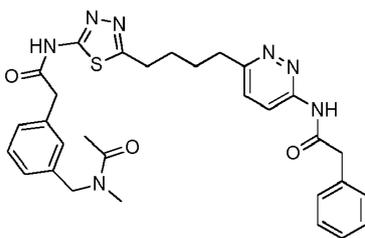
30 A una solución de 1056 (0.664 g, 3.3 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa y se convirtió en sal de HCl para proporcionar 1057 (0.5 g, 40% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.55 (s, 2H) 5.33 (s, 2H) 6.29 (s, 1H) 7.14-7.20 (m, 4H) 7.48 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 11.97-11.99 (brs, 1H)

- 5 A una suspensión de ácido carboxílico 1057 (19.8 mg, 0.0785 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (30.6 mg, 0.08 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1024 (26.25 mg, 0.07 mmol) y DIPEA (25  $\mu$ l, 0.15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 395 (18 mg, 45% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.89-3.04 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 5.33 (s, 2H) 6.27-6.28 (s, 1H) 7.09-7.58 (m, 11H) 7.82 (s, 1H) 8.19-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)

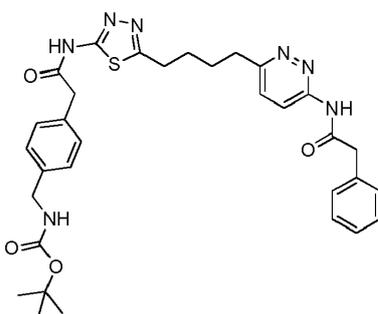


- 10 A una solución de 1044 (1 g, 4.1 mmol) en THF (5 ml) se añadió solución de metil amina 2 M/THF (2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 1058 (0.26 g, 33% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 2.49 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.79 (s, 2H) 7.2-7.33 (m, 4H).
- 15 A una solución de 1058 (0.26 g, 1.35 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió anhídrido de boc (0.293 g, 1.35 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de purificarse mediante cromatografía en sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1059 (0.3 g, 77% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 4H).
- 20 A una solución enfriada con hielo de 1059 (0.3 g, 1.02 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.086 g, 2.04 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 3 horas antes de que se acidificara con HCl 1N. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 1060 (0.2 g, 70% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 4.43 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 4H).
- 25 A una suspensión de ácido carboxílico 1060 (51.1 mg, 0.183 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (69.7 mg, 0.183 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1024 (61.3 mg, 0.166 mmol) y DIPEA (58  $\mu$ l, 0.33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó.
- 30 El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 445 (0.06 g, 57% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37-1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.76 (s, 3H) 2.89 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.78-3.80 (m, 4H) 4.36 (s, 2H) 7.11-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

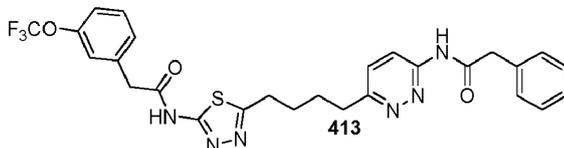
Preparación de 445 a través de desprotección 396 a 408 y reacilación:



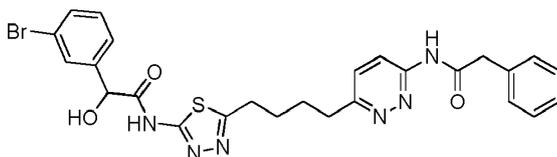
- 5 A una solución enfriada con hielo de 408 (26 mg, 0.04 mmol) en DMF (1 ml) se añadió trietilamina (12.3  $\mu$ l, 0.088 mmol) y cloruro de acetilo (3.16  $\mu$ l, 0.044 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 445 (10mg, 48% yield).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.05 (m, 3H) 2.91-3.02 (m, 7H) 3.78-3.82 (m, 4H) 4.49-4.56 (m, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 8.75-8.7 (brs, 2H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



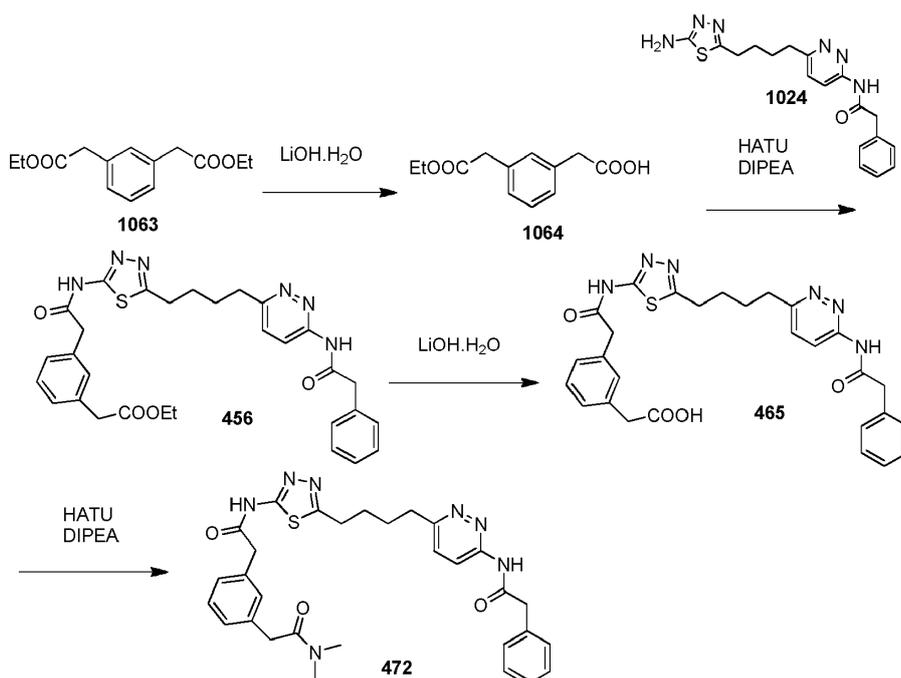
- 10 El compuesto 401 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 339.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.40 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.87 (brs, 2H) 2.89 (brs, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.09-4.11 (brs, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)



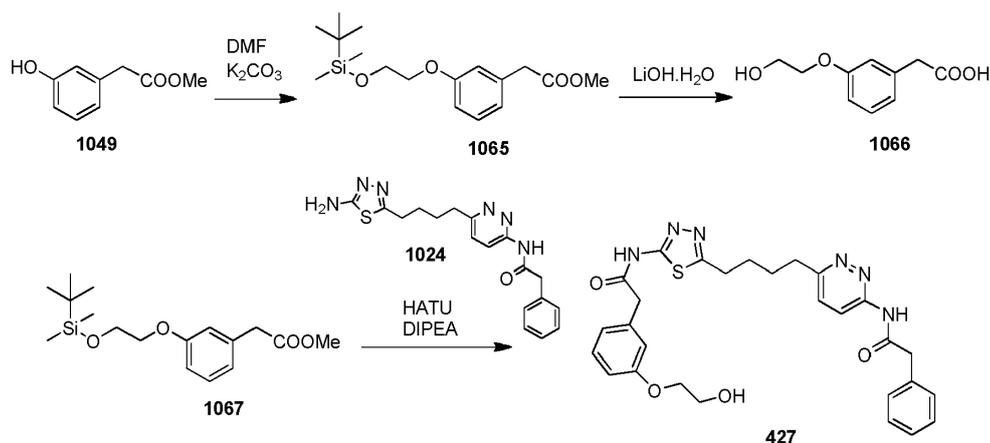
- 15 El compuesto 413 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 315.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (bs, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.46 Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 10H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.74 (bs, 4H).



- El compuesto 415 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 315.:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.48 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58-7.26 (m, 9H), 6.52 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.74 (bs, 4H).



- A una solución de 1063 (6.31 g, 24.9 mmol) en etanol se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1.048 g, 24.9 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se acidificó con HCl 6N. La solución se extrajo con acetato de etilo.
- 5 El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/hexano para proporcionar 1064 (3 g, 53% de rendimiento).
- A una suspensión de ácido carboxílico 1064 (0.1 g, 0.44 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (0.17 g, 0.44 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1024 (0.15 g, 0.4 mmol) y DIPEA (0.14 ml, 0.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 456 (0.2, 86% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t, 3H) 1.74 (brs, 4H) 2.88-2.90 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 2H) 3.66 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.05-4.12 (q, 2H) 7.19-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (m, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).
- 10
- A una solución de 456 (0.205 g, 0.358 mmol) en dioxano/agua (20 ml/6 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.06 g, 1.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de acidificarse con ácido acético. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío durante la noche. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 465 (0.15 g, 77% de rendimiento).
- 15
- 20  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.01 (brs, 2H) 3.5 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.19-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (m, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.32 (brs, 1H) 12.65 (s, 1H).
- A una suspensión de ácido carboxílico 465 (25 mg, 0.046 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (19.2 mg, 0.05 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una *N,N*-dimetilamina (2 M/THF, 30  $\mu\text{L}$ , 0.05 mmol) y DIPEA (16  $\mu\text{L}$ , 0.092 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 472 (19 mg, 73% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.83-2.90 (brs, 6H) 3.01 (brs, 4H) 3.68 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.14-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).
- 25

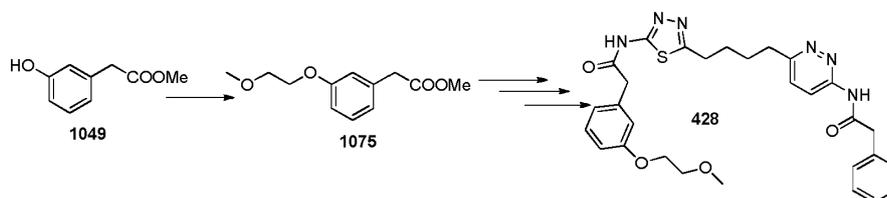


5 A una solución de 1049 (1 g, 6 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato de potasio (1.662 g, 12 mmol) y (2.16 g, 9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche antes de diluirse con agua (~ 100 ml). La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1065 (1.78 g, 91% de rendimiento) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 0.13 (s, 6H) 0.95 (s, 9H) 3.63 (s, 2H) 3.73 (s, 2H) 3.99-4.06 (m, 4H) 6.87 (m, 3H) 7.3 (m, 1H).

10 A una solución de 1065 (1.78 g, 5.5 mmol) en THF/MeOH/agua (30 ml, 3 ml, 3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.46 g, 10.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (~ 20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico 6N. La solución se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1065 y 1066.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.54 (s, 2H) 3.72 (brs, 2H) 3.96-3.98 (brs, 2H) 4.85 (brs, 1H) 6.82-6.85 (m, 3H) 7.0-7.22 (m, 1H) 12.3 (brs, 1H).

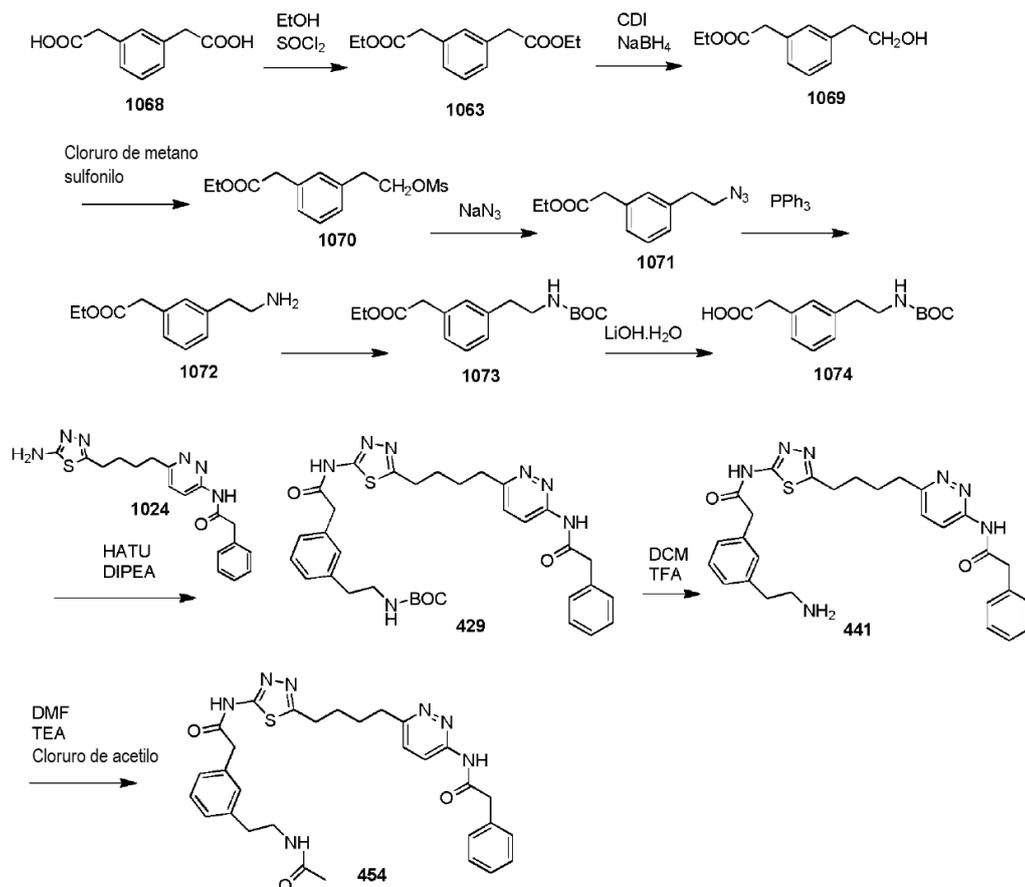
15 A una suspensión de ácido carboxílico 1066 (27 mg, 0.137 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (52.2 mg, 0.137 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1024 (46 mg, 0.125 mmol) y DIPEA (44ul, 0.25 mmol).

20 La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 427 (16 mg, 23% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71-3.78 (m, 6H) 3.98-3.99 (brs, 2H) 4.84-4.87 (brs, 1H) 6.83-6.92 (m, 3H) 7.21-7.36 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



25 A una solución de 1049 (1 g, 6 mmol) en acetona (50 ml) se añadió carbonato de cesio (2.545 g, 7.83 mmol), 2-bromoetil metil éter (0.92 g, 6.62 mmol) y yoduro de sodio (10 mg). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche antes de filtrarse. El filtrado se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1075 (0.97 g, 72% de rendimiento) como aceite.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 3.48 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72(brs, 2H) 4.14-4.15 (t, 2H) 6.86-6.9 (m, 3H) 7.26-7.29 (m, 1H).

30 El resto de la preparación para el compuesto 428 siguió el procedimiento anterior para el compuesto 427. 428:  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.32 (s, 3H) 3.66 (brs, 2H) 3.78 (brs, 4H) 4.08 (brs, 2H) 6.88-6.92 (m, 3H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



- 5 A una solución enfriada con hielo de 1068 (6 g, 30.9 ml) en etanol (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1063 (6 g).
- 10 A una solución agitada de 1063 (3.35 g, 13.4 mmol) en THF (50 ml) se añadió CDI (2.44 g, 15 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas seguido de la adición de agua (13 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (2.87 g, 76 mmol) en porciones. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de diluirse con acetato de etilo y acidificarse con HCl 6N. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1069 (0.556 g, 20% de rendimiento) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87-2.92 (d, 2H) 3.63 (s, 2H) 3.87-3.92 (t, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H).
- 15 A una solución enfriada con hielo de 1069 (0.563 g, 2.7 mmol) en diclorometano (40 ml) y trietilamina (0.47 ml, 3.3 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.23 ml, 3.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora antes de diluirlo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1070 (0.78 g, rendimiento del 100%). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87 (s, 3H) 3.08 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (t, 2H) 4.45 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H).
- 20 A una solución de 1070 (0.787 g, 2.7 mmol) en DMF (6 ml) se añadió azida sódica (0.358 g, 5.5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante 3 horas antes de someterlo a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1071 (0.5 g, 78% de rendimiento) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.92 (t, 2H) 3.54 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.29 (m, 4H).
- 25 A una solución de 1071 (0.5 g, 2.1 mmol) en THF (25 ml) se añadió trifetilfosfina (0.787 g, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante la noche antes de diluirla con 1 ml de agua. La reacción continuó a 50 °C durante 1 hora antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con

MeOH/diclorometano para proporcionar 1072 (0.43 g, 100% de rendimiento) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.75-2.79 (t, 2H) 2.98-3.02 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H).

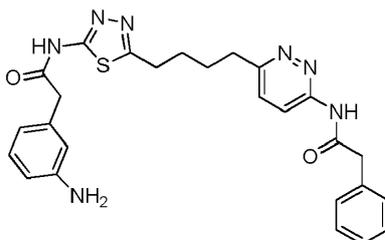
5 A una solución de 1072 (0.427 g, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (0.447 g, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de purificarse mediante cromatografía en sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1073 (0.577 g, 91% de rendimiento) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 1.59 (s, 9H) 2.82 (t, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H).

10 A una solución de 1073 (0.577 g, 1.8 mmol) en dioxano/agua (10 ml/3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.158 g, 3.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (~ 20 ml) y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La solución se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1074 (0.35 g, rendimiento del 67%).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 2.82 (m, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.6 (brs, 1H) 7.13-7.29 (m, 4H).

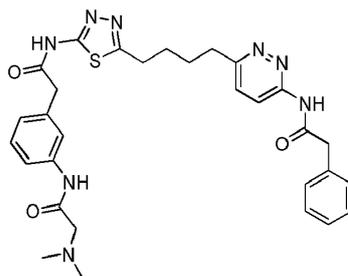
15 A una suspensión de ácido carboxílico 1074 (43.8 mg, 0.157 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (61.3 mg, 0.161 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1024 (52.5 mg, 0.142 mmol) ) y DIPEA (50  $\mu\text{l}$ , 0.287 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 429 (60 mg, 67% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37-1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.69-2.71 (m, 2H) 2.87-2.88 (m, 2H) 2.9-3.15 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 7.09 (brs, 1H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

25 A una suspensión de 429 (50 mg, 79.5  $\mu\text{mol}$ ) en diclorometano (5 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter. El sólido separado se filtró, se lavó con éter y se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 441 (45 mg, 88% de rendimiento) como una sal de TFA.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.86-3.02 (m, 8H) 3.21-3.26 (m, 2H) 3.78-3.80 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 8H) 7.58 (d, 1H) 7.78 (brs, 3H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

30 A una solución helada de 441 (23 mg, 0.035 mmol) en DMF (1 ml) se añadió trietilamina (11  $\mu\text{l}$ , 0.079 mmol) y cloruro de acetilo (2.8  $\mu\text{l}$ , 0.038 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 454 (10 mg, 50% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75-1.79 (m, 7H) 2.67-2.70 (m, 2H) 2.9 (brs, 2H) 3.00-3.02 (m, 2H) 3.21-3.26 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.58 (d, 1H) 7.9 (brs, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

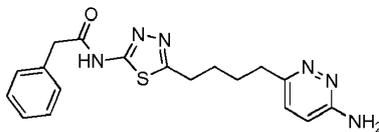


35 El compuesto 409 se preparó mediante desprotección con TFA del compuesto 399 de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 441.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.78 (brs, 4H) 6.89-6.98 (m, 4H) 7.25-7.36 (m, 7H) 7.51-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



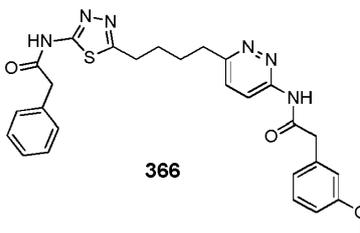
40 El compuesto 457 se preparó por acilación de 409 de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de amida anterior para la preparación del compuesto 39.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.32 (s, 6H) 2.89

(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.13 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.01-7.04 (m, 1H) 7.25-7.38 (m, 6H) 7.54-7.58 (m, 3H) 8.18-8.21 (d, 1H) 9.77 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)



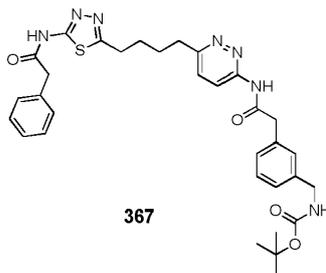
348

- 5 A una suspensión de 295 (30 mg, 0.0617 mmol) en MeOH (2 ml) a 0°C se añadió solución de NaOH 2N (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla se acidificó con HCl 1N a pH 6. El precipitado blanco se recogió por filtración con succión, se enjuagó con más agua y se secó para proporcionar 348. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.32-7.24 (m, 5H), 7.15-7.12 (d, J = 9.57 Hz, 1H), 6.72-6.69 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.99-2.96 (bs, 2H), 2.76-2.70 (bs, 2H), 1.70 (bs, 4H).



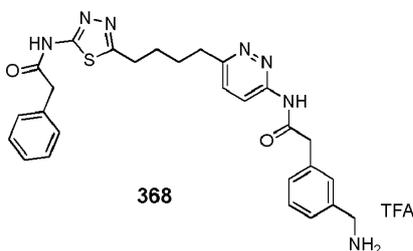
366

- 10 366: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 6H), 6.95-6.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



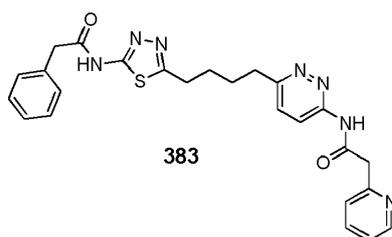
367

- 15 367: Se cargó un matraz con 348 (100 mg, 0.27 mmol), ácido Boc-3-aminometil-fenilacético (86 mg, 0.325 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió HOBt (88 mg, 0.65 mmol) seguido de EDCI (156 mg, 0.812 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche antes de que se inactivara mediante la adición de agua (~ 10 ml) a 0°C. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 367.

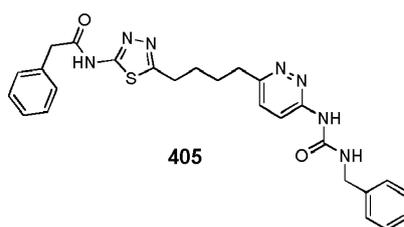


368

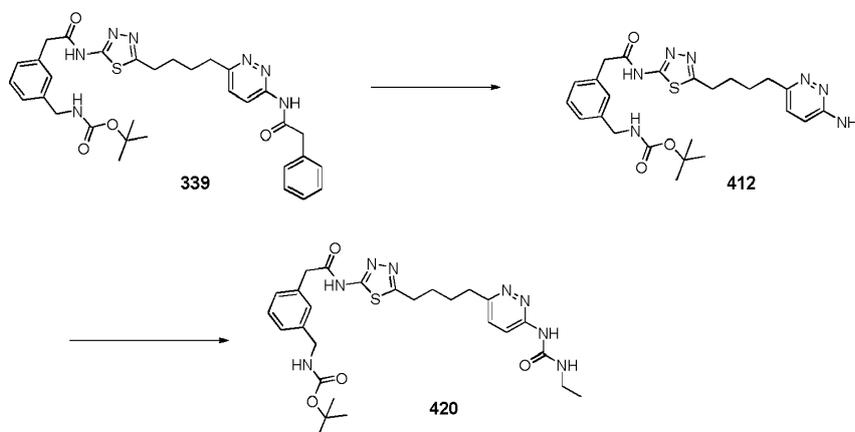
- 20 El compuesto 368 se preparó mediante la desprotección del compuesto 367 de acuerdo con el procedimiento anterior para el compuesto 341. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.16 (m, 3H), 7.58-7.54 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 9H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



- 5 El compuesto 383 se preparó a partir del compuesto 348 de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 354. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 7H), 4.0 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

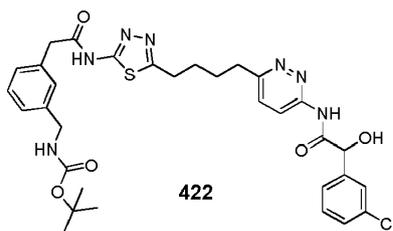


- 10 A una solución de 348 (56.5 mg, 0.153 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota trietilamina (43 ul, 0.306 mmol) seguido de isocianato de bencilo (23 ul, 0.184 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml) a 0°C. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua y éter y diclorometano, luego se secó para proporcionar 405. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.74-7.71 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.50-7.47 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 10H), 4.42-4.40 (d, J = 5.46 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

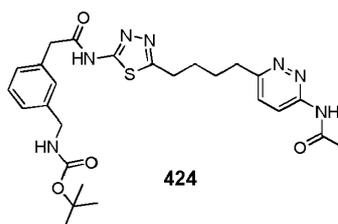


- 15 A una suspensión de 339 (1 g, 1.62 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió solución NaOH 2N (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla se acidificó con HCl 6 N a pH 6 a 0°C. La mezcla se trituró con EtOAc y el precipitado blanco se recogió por filtración con succión, se enjuagó con más EtOAc y se secó para proporcionar 412. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.66 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 4H), 6.72 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 6.12 (bs, 2H), 4.12 (d, J = 6.09 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.70 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H).
- 20

- A una solución de 412 (60 mg, 0.121 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota trietilamina (34 ul, 0.242 mmol) seguido de isocianato de etilo (11 ul, 0.145 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (~ 5 ml) a 0°C. El precipitado blanco se recogió por filtración por succión. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 420. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.77-7.13 (m, 5H), 6.56-6.53 (bs, 1H), 4.12-4.11 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.10-1.07 (t, 3H).
- 25



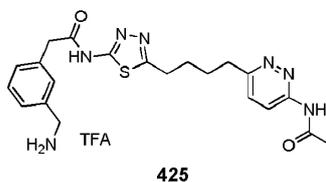
422:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.18-8.15 (d,  $J = 9.51$  Hz, 1H), 7.61-7.12 (m, 9H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.13-4.11 (d,  $J = 5.58$  Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H).



5

10

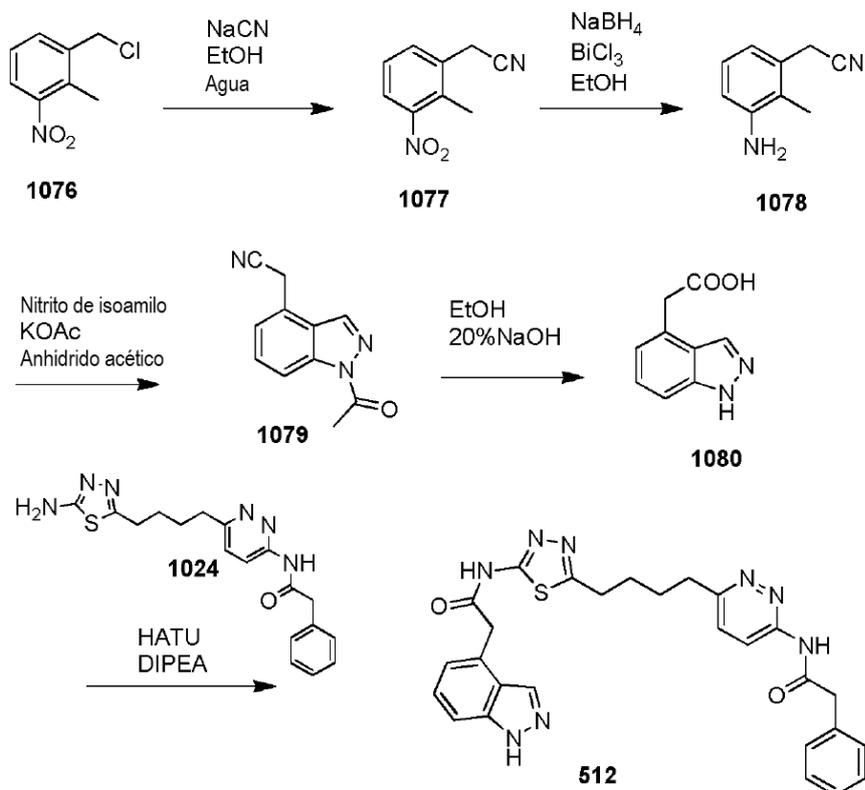
A una solución de 412 (40 mg, 0.0804 mmol) en DMF (1 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió trietilamina (17  $\mu\text{l}$ , 0.121 mmol) gota a gota seguido de anhídrido acético (8  $\mu\text{l}$ , 0.0844 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua ( $\sim 5$  ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 424.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.23-8.20 (d,  $J = 8.61$  Hz, 1H), 7.57-7.55 (d,  $J = 8.16$  Hz, 1H), 7.38-7.12 (m, 4H), 4.13-4.11 (d,  $J = 5.76$  Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H).



15

20

A una suspensión de 424 (10 mg, 0.018 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió TFA (1 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de evaporarse bajo vacío hasta sequedad. Se añadió éter y el precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más éter y se secó para proporcionar 425.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 8.16-8.08 (bs, 2H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.42$  Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H).



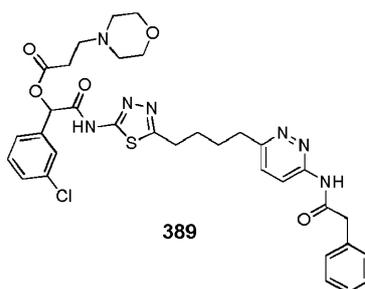
A una solución de 1076 (1.8 g, 10 mmmol) en etanol/agua (40 ml/20 ml) se añadió cianuro de sodio (0.98 g, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 4 horas antes de enfriarse a 0°C. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 1077 (1.5 g, 85% de rendimiento).

- 5 A una solución helada de 1077 (1 g, 5.68 mmmol) en etanol (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (0.86 g, 22.72 mmol) seguido de la adición de cloruro de bismuto (2 g, 6.248 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de filtrarse a través de la almohadilla de celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se sometió a partición entre una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1078 (0.82 g, 100% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (300MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 2.17(s, 3H) 3.69-3.71 (brs, 4H) 6.71-6.74 (d, 1H) 6.80-6.83(d, 1H) 7.04-7.09 (m, 1H).
- 10

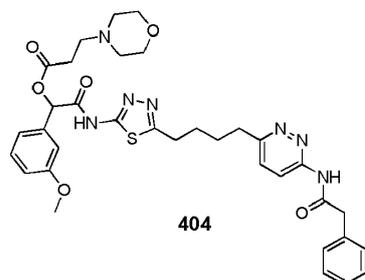
- 15 A una solución de 1078 (0.3 g, 2 mmmol) en tolueno (10 ml) se añadió acetato de potasio (0.2 g, 2.04 mmol) y anhídrido acético (0.55 ml, 5.83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora seguido de la adición de nitrito de isoamilo (0.4 ml, 3 mmol). La agitación continuó a 80°C durante la noche antes de que se enfriara hasta temperatura ambiente. La solución se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1079 (0.22 g, 54% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (300MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 2.85(s, 3H) 4.09 (s, 2H) 7.39-7.41 (d, 1H) 7.58-7.63(m, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.48-8.51(d, 1H)

- 20 A una solución de 1079 (0.44 g, 2.21 mmmol) en etanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso al 20% (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 90° durante la noche antes de concentrarse. El residuo obtenido se diluyó con agua, se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1080 (0.1 g, 51% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.89 (s, 2H) 6.98-7.0 (d, 1H) 7.27-7.32(m, 1H) 7.43-7.46 (d, 1H) 8.10(s, 1H) 12.3-13.2(broad doublet, 2H)

- 25 A una suspensión de ácido carboxílico 1080 (60 mg, 0.34 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (130 mg, 0.34 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción fuera transparente, seguido de la adición de una amina 1024 (114 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (108  $\mu$ l, 0.62 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de inactivarse mediante la adición de agua. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH/diclorometano para proporcionar 512 (14 mg, 9% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.89 (brs, 2H) 2.91 (brs, 2H) 3.78 (s, 2H) 4.13 (s, 2H) 7.05-7.08 (m, 1H) 7.27-7.57 (m, 8H) 8.19 (d, 2H) 11.26 (s, 1H) 12.76-12.80 (brs, 1H) 13.11 (s, 1H).
- 30

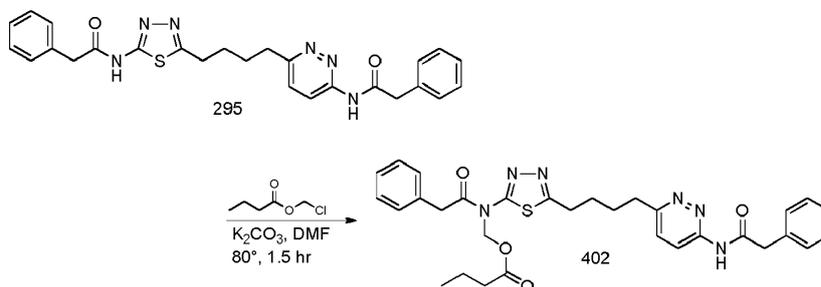


El compuesto 389 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 334.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 8.91$  Hz, 1H), 7.61-7.26 (m, 10H), 6.17 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



5

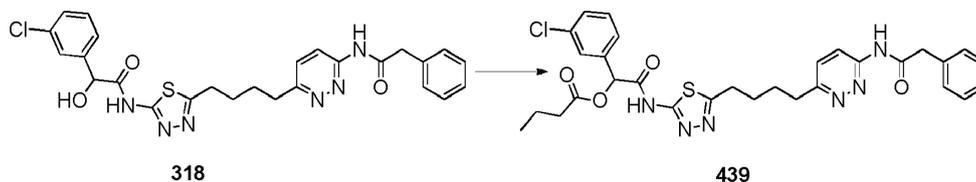
El compuesto 404 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para la preparación del compuesto 334.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.60$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.03$  Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.12 (s, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.78 (s, 5H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.64 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.74 (bs, 4H).



10

A un matraz se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.28 g, 2.06 mmol), compuesto 295 (0.5 g, 1.03 mmol) seguido de 25 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió butirato de clorometilo (0.17 g, 1.23 mmol) y la reacción se colocó bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 1.5 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua. La mezcla se transfirió a un embudo separador, se extrajo con EtOAc (3x100 ml), las capas orgánicas se separaron y se lavaron con agua (3x50 ml), salmuera (2x50 ml) y se secaron sobre  $\text{CDCl}_3$ . El  $\text{CDCl}_3$  se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en fase reversa dando 0.15 g del compuesto 402.

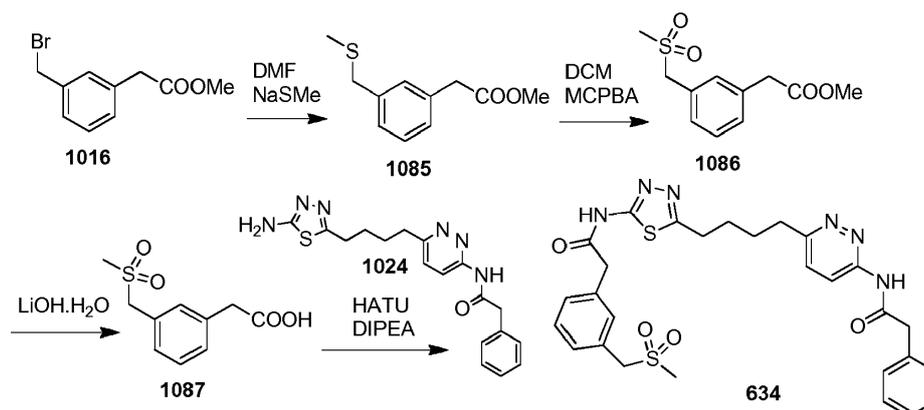
15



20

A una solución de 318 (100 mg, 0.19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió piridina (300  $\mu\text{L}$ ) y luego se agregó una solución de cloruro de butirilo (43 mL, 0.41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h antes de dividirse entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 1-10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el producto deseado 439 (117 mg).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.01 (bs, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 9.64$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.11$  Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.09 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.91 (bs, 4H), 1.85-1.62 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.07$  Hz, 3H).

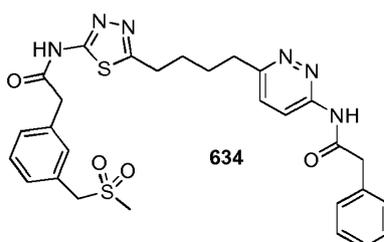
25



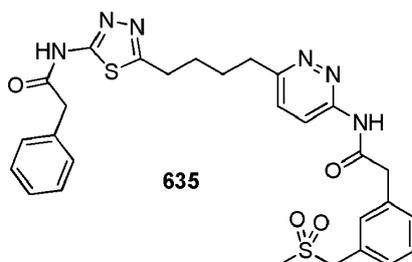
5 A una solución de tiometóxido de sodio (0.266 g, 3.8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió una solución de 1016 (0.657 g, 2.7 mmol) en DMF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1085 (0.41 g, 72% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 2.03-2.04(s, 3H) 3.66-3.73(m, 7H) 7.21-7.32(m, 4H).

10 A una solución de 1085 (0.503 g, 2.39 mmol) en diclorometano se le añadió MCPBA (1.338 g, 7.78 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de diluirse con solución de tiosulfato de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada. Solución de bicarbonato de sodio y agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1086 (0.5 g, rendimiento del 86%).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  ppm 2.8(s, 3H) 3.7-3.74(m, 5H) 4.27(s, 2H) 7.30-7.4(m, 4H).

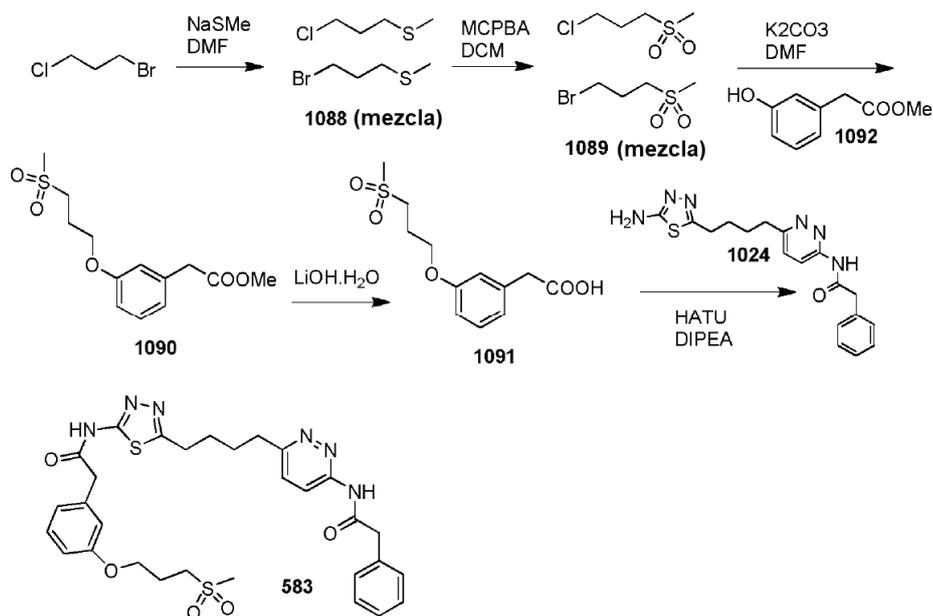
15 A una solución enfriada con hielo de 1086 (0.5 g, 2.06 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.26 g, 6.19 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de que se concentrara. El residuo obtenido se diluyó con agua y se acidificó con ácido acético. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se trituró con éter. El sólido separado se filtró, se lavó con éter y se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 1087 (0.3 g, 64% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.92(s, 3H) 3.61(s, 2H) 4.48(s, 2H) 7.31-7.35(m, 4H) 12.37(s, 1H).



20 El compuesto 634 fue preparado usando procedimientos análogos a los anteriores.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03(brs, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.49 (s, 2H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



25 El compuesto 635 fue preparado usando procedimientos análogos a los anteriores.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03(brs, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.49 (s, 2H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).

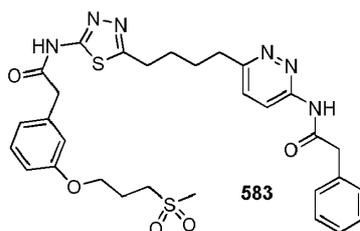


5 A una solución de 1,3-bromocloropropano (1.57 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) se añadió tiometóxido de sodio (0.63 g, 9 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 70 °C durante otro día. La solución se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1088 (1.3 g) que se usa para el siguiente paso sin purificación.

10 A una solución de 1088 (1.3 g, 7.7 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió MCPBA (5.15 g, 23.34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirse solución de tiosulfato de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada. Solución de bicarbonato de sodio y agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1089 (0.3 g). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 2.38-2.49(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.22-3.27(m, 2H) 3.57-3.77(m, 2H).

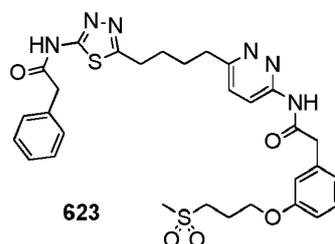
15 J A una solución de 1092 (0.525 g, 3.16 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de potasio (0.873 g, 6.32 mmol), 1089 (0.74 g, 4.74 mmol) y yoduro de sodio (10 mg). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche antes de diluirse con agua (~ 100 ml). La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1090 (0.53 g, 59% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 2.35-2.40(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.26-3.31(m, 2H) 3.63(s, 2H) 3.73(s, 3H) 4.16(t, 2H) 6.81-6.93(m, 3H) 7.25(m, 1H).

20 A una solución de 1090 (0.53 g, 1.85 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (4 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.156 g, 3.71 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de acidificarse con ácido acético La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se trituró con éter. El sólido separado se filtró, se lavó con éter y se secó bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 1091 (0.2 g, 40% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 2.32-2.42(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.26-3.31(m, 2H) 3.66(s, 2H) 4.12-4.16(t, 2H) 6.83-6.94(m, 3H) 7.26-7.31(m, 1H).

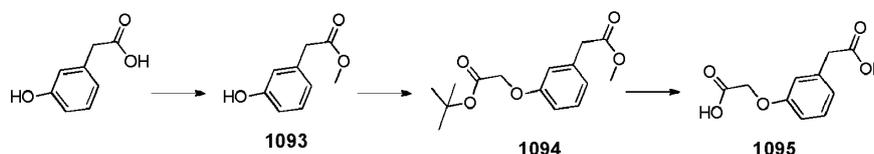


El compuesto 583 se preparó mediante el acoplamiento de 1091 con 1024 usando el procedimiento descrito para el Procedimiento General de Acoplamiento de Amida. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.15-

2.19(m, 2H) 2.90-3.03(m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.78(s, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.93 (m, 3H) 7.24-7.37 (m, 6H) 7.55-7.58(d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



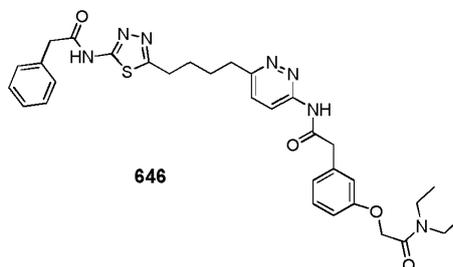
- 5 El compuesto 623 se preparó mediante el acoplamiento de 11 con 348 usando el procedimiento descrito para el Procedimiento General de Acoplamiento de Amida. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.15-2.19(m, 2H) 2.90-3.03(m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.75-3.78(m, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.97 (m, 3H) 7.26-7.34 (m, 6H) 7.58(d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



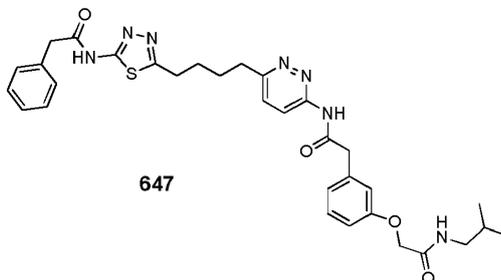
- 10 A una solución de ácido 3-hidroxifenilacético (1 g, 0.00657 mol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió solución de (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 20 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de evaporarse hasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc al 0-25% en hexanos para proporcionar 1093.

1094 se realizó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1119.

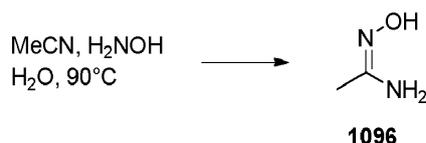
1095 se realizó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1102.



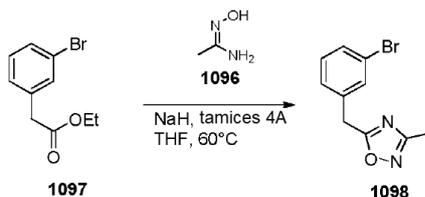
- 15 646 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 666. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.32 (s, 1H), 8.50-8.47 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.90-7.70 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 6H), 7.03-6.86 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 3.09-2.96 (d, 4H), 1.87 (bs, 4H), 1.24-1.16 (m, 6H).



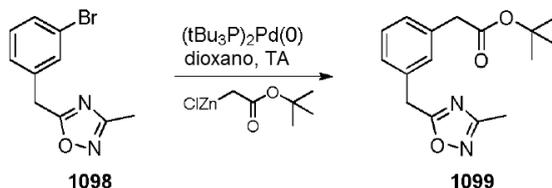
- 20 647 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 666. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.61 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 8.02-8.10 (t, 1H), 7.58-7.55 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.99-6.84 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.01-2.90 (m, 5H), 1.73 (bs, 4H), 0.82-0.80 (d, J = 6.69 Hz, 6H).



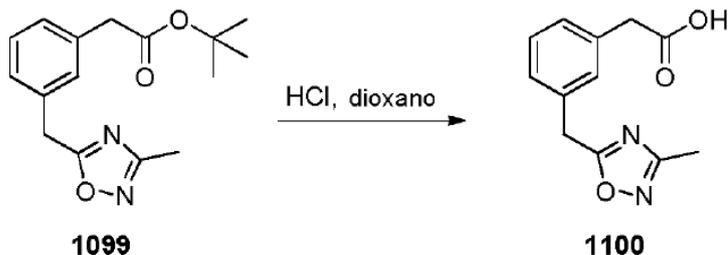
5 Se añadió una solución de hidroxilamina (50% en agua, 7.4 ml) a acetonitrilo (60 ml) y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se enfrió en un baño de hielo húmedo dando un precipitado. Los sólidos se recogieron por filtración y se enjuagaron con acetonitrilo frío (10 ml) y se secaron bajo alto vacío dando 4.47 g de N'-hidroxiacetimidamida 1096. Véase Zemolka, S. et al PCT Int Appl 2009118174. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 4.57 (br s, 2H), 1.89 (s, 3H).



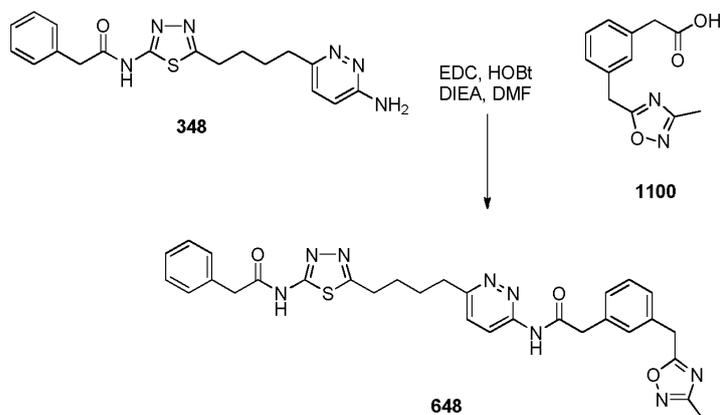
10 Se cargó un matraz con N'-hidroxiacetimidamida 1096 (0.45 g, 6.17 mmol) seguido de THF (25 ml), NaH (60% en aceite, 0.246 g, 6.17 mmol), tamices moleculares 4A (4.5 g) y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 1 hora. Se añadió una solución de 2-(3-bromofenil) acetato de etilo 1097 (1.5 g, 6.17 mmol) en THF (12.5 ml) a la mezcla de N'-hidroxiacetimidamida y se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (25 ml), salmuera (2 x 25 ml) y se secaron sobre CDCl<sub>3</sub>. El CDCl<sub>3</sub> se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en fase normal EtOAc al 0-30%/hexanos dando 0.56 g de 5-(3-bromobencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol 1098. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).



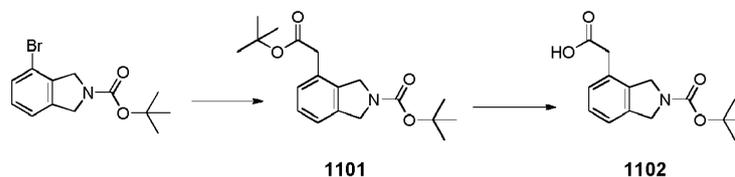
20 A una solución de 5-(3-bromobencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol 1098 (0.50 g, 1.97 mmol) en dioxano (1 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió Bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (0.15 g, 0.295 mmol) seguido de la adición de cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetilzinc (0.5 M en éter dietílico, 4.92 mmol, 9.84 mL). La mezcla se dejó agitar bajo argón durante 20 horas y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera (2 x 5 ml) y se secó sobre CDCl<sub>3</sub>. El CDCl<sub>3</sub> se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en fase normal 0-50% EtOAc/Hexanos para dar 0.300 g de tert-butil 2-(3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil) fenil)acetato 1099. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 7.40-7.18 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).



5 A una mezcla de tert-butil 2-(3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil) fenil)acetato 1099 (0.127 g, 0.44 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 12 con NaOH 2.5 N. La mezcla se lavó con diclorometano (4 x 2 ml) y el pH se ajustó a 6 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{CDCl}_3$ . El  $\text{CDCl}_3$  se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar 0.041 g de ácido 2-(3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil) acético 1100.  $^1\text{H RMN}$  300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.40-7.18 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

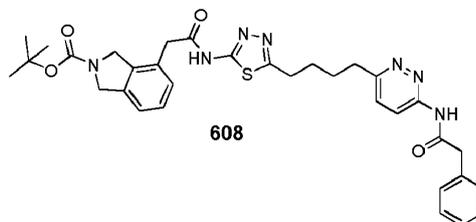


10 A una solución de N-(5-(4-(6-aminopiridazin-3-il) butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenilacetamida 348 (0.061 g, 0.0165 mmol), ácido 2-(3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)acético 1100 (0.040 g, 0.18 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida ( Se añadieron 0.078 g, 0.41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.055 g, 0.41 mmol) en DMF (3 ml) DIEA (0.085 g, 0.115 ml, 0.66 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), salmuera (2 x 20 ml) y se secaron sobre  $\text{CDCl}_3$ . El  $\text{CDCl}_3$  se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en fase normal MeOH al 0-5%/diclorometano dando 0.003 g de 2-(3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-N-(6-(4-(5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)piridazin-3-il) acetamida 648.  $^1\text{H RMN}$  300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  12.59 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 7.4-7.1 (m, 10H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.85 (m, 4H).

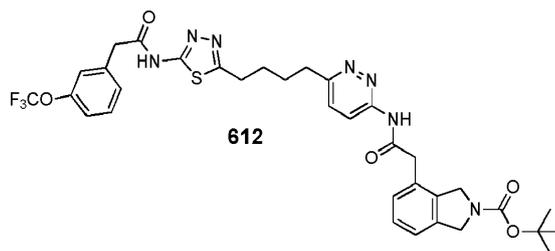


20 1101 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1119.

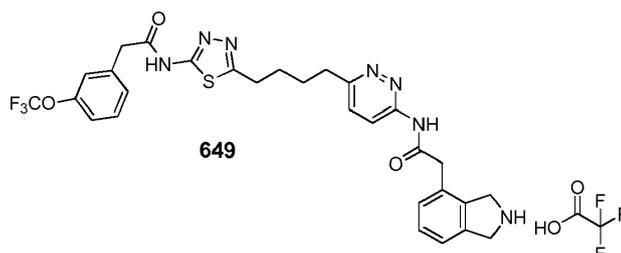
A una solución de 1101 (470 mg, 1.41 mmol) en MeOH (5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió monohidrato de hidróxido de litio (296 mg, 7.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días antes de evaporarse hasta sequedad. La mezcla se acidificó luego con HCl 1N (pH 4) y se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 1102.



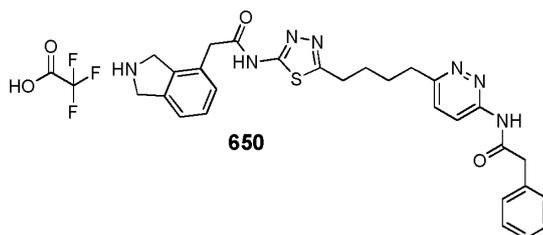
25 608 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 664.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48-1.44 (d, J = 5.93 Hz, 9H).



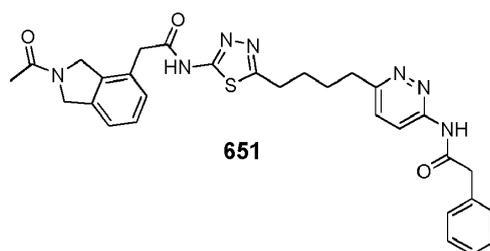
612 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 666.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.78$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.72$  Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 7H), 4.67-4.61 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48-1.44 (d,  $J = 9.93$  Hz, 9H).



5 649 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 695.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.36 (s, 1H), 8.20-8.17 (d,  $J = 9.78$  Hz, 1H), 7.60-7.57 (d,  $J = 8.92$  Hz, 1H), 7.52-7.32 (m, 7H), 4.61-4.56 (d,  $J = 16.99$  Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

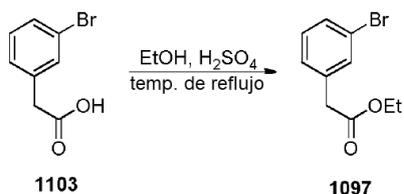


10 650 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 695.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.36$  Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

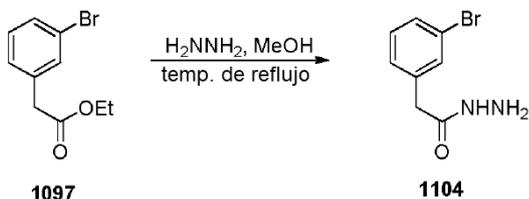


15 A una solución de 650 (30 mg, 0.0468 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (13  $\mu\text{l}$ , 0.0936 mmol) gota a gota seguido de anhídrido acético (4.64  $\mu\text{l}$ , 0.0491 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos antes de inactivarse mediante la adición de agua con hielo (~ 5 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 651.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.27$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.00$  Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 4.88 (bs, 2H), 4.67 (bs, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).

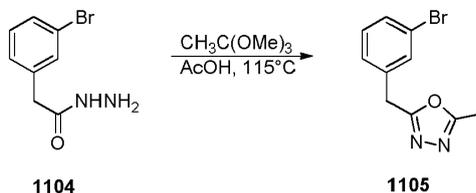
20



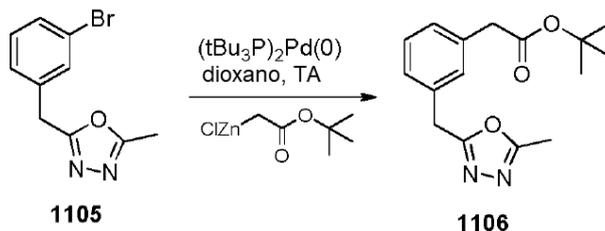
- 5 A una solución de ácido 2-(3-bromofenil) acético 1103 (10.0 g, 46.5 mmol) en 100 ml de EtOH se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (10 gotas) y la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 25 ml), salmuera (2 x 25 ml) y se secó sobre CDCl<sub>3</sub>. El CDCl<sub>3</sub> se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar 2-(3-bromofenil)acetato de etilo 1097 (11.1 gramos) como un líquido. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 7.41 (m, 2 H), 7.20 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, J = 9.5 Hz), 3.57 (s, 2H), 1.25 (t, 3H, J = 9.5 Hz).



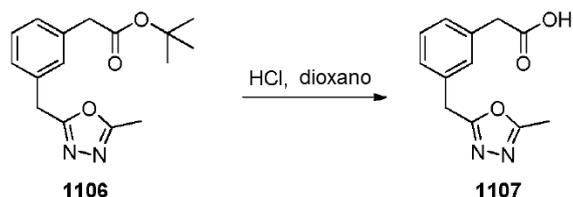
- 10 A una solución de 2-(3-bromofenil) acetato de etilo 1097 (1.5 g, 6.17 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió hidrazina (0.79 g, 24.7 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente dando lugar a un precipitado blanco que se recogió por filtración y se enjuagó con MeOH (10 ml). Después de secar bajo presión reducida, se aislaron 1.4 gramos de 2-(3-bromofenil) acetohidrazida 1104. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 7.42 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.81 (br s, 2H).



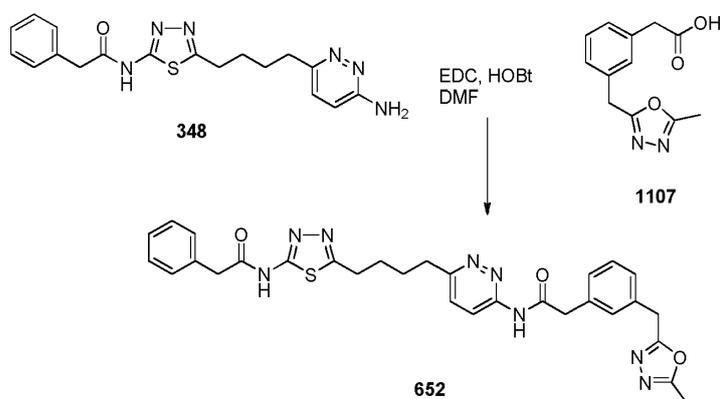
- 15 A una solución de 2-(3-bromofenil)acetohidrazida 1104 (1.0 g, 4.37 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió trimetilortacetato (2.62 g, 21.83 mmol) y la mezcla se calentó hasta 115 °C durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa para dar 0.59 g de 2-(3-bromobencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1105. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).



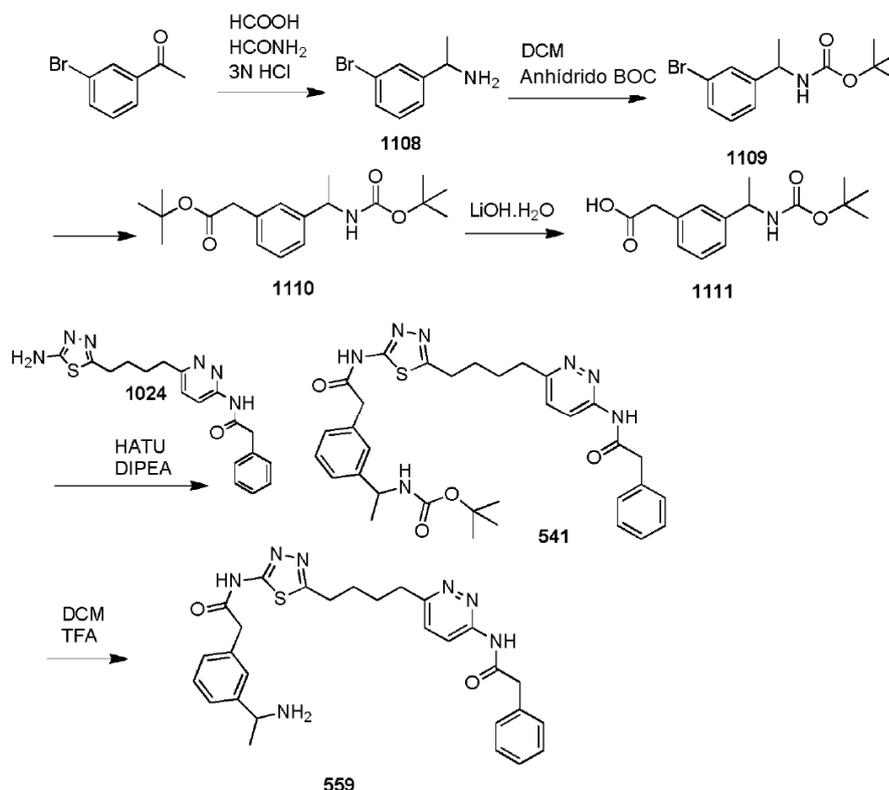
- 20 A una solución de 2-(3-bromobencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1105 (0.50 g, 1.97 mmol) en dioxano (1 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió Bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0.15 g, 0.295 mmol) seguido de la adición de cloruro de 2-*tert*-butoxi-2-oxoetilzinc (0.5 M en éter dietílico, 4.92 mmol, 9.84 mL). La mezcla se dejó agitar bajo argón durante 20 horas y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera (2 x 5 ml) y se secó sobre CDCl<sub>3</sub>. El CDCl<sub>3</sub> se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en fase normal 0-50% EtOAc/Hexanos para dar 0.338 g de *tert*-butil 2-(3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil)fenil)acetato 1106. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 7.24 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).
- 25



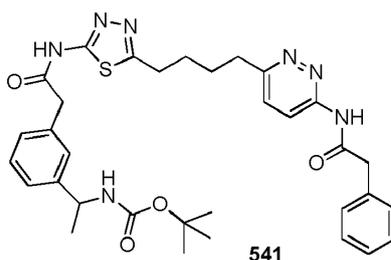
- 5 A una mezcla de tert-butil 2-(3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) fenil)acetato 1106 (0.127 g, 0.44 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 12 con NaOH 2.5 N. La mezcla se lavó con diclorometano (4 x 2 ml) y el pH se ajustó a 6 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{CDCl}_3$ . El  $\text{CDCl}_3$  se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar 0.023 g de ácido 2-(3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil) acético 1107.



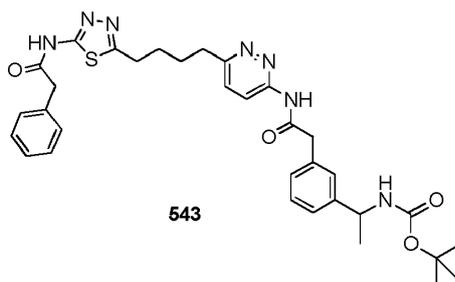
- 10 Una solución de N-(5-(4-(6-aminopiridazin-3-il) butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenilacetamida 348 (0.035 g, 0.094 mmol), ácido 2-(3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil) acético 1107 (0.023 g, 0.094 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0.045 g, 0.235 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.032 g, 0.235 mmol) en DMF (1.75 mL) se agitó durante 16 horas y se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), salmuera (2 x 20 ml) y se secaron sobre  $\text{CDCl}_3$ . El  $\text{CDCl}_3$  se eliminó por filtración y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en fase reversa dando 0.004 g de 2-(3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-N-(6-(4-(5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)piridazin-3-il)acetamida 652.  $^1\text{H}$  RMN 300 MHz  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  12.62 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 7.3-7.1 (m, 9H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (m, 4H).
- 15



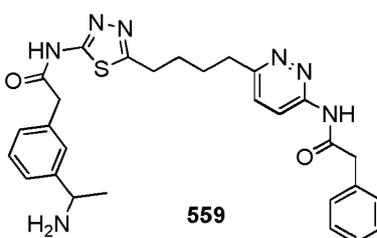
- Una mezcla de 3-bromoacetofenona (5 g, 25.1 mmol) en ácido fórmico (6 g) y formamida (25 ml) se calentó hasta 170 °C durante la noche antes de extraerla con tolueno. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo obtenido se diluyó con HCl 3 N y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La solución se extrajo con éter. La capa acuosa se separó, se basificó con solución de hidróxido de sodio acuoso y extraída con éter. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1108 (3 g, 60% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.22-1.25(d, 3H) 3.97-3.99(q, 1H) 7.23-7.4(m, 3H) 7.6(s, 1H).
- A una solución de 1108 (2.945 g, 14.7 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió anhídrido de boc (3.21 g, 14.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse y purificarse mediante cromatografía en sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1109 (3 g, 68% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.38(s, 9H) 4.61-4.63(q, 1H) 7.3(brs, 2H) 7.41-7.5(m, 3H).
- A una solución desgasificada de 1109 (0.5 g, 1.66 mmol) y bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (0) (0.085 g, 0.166 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetilzinc (8.5 ml, 4.15 mmol) en argón y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de inactivarse con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1110 (0.35 g, 62% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.388-1.42(brs, 18H) 3.53(s, 2H) 4.59-4.63(q, 1H) 7.09 (brs, 1H) 7.12-7.20(brs, 2H) 7.25-7.27(m, 1H) 7.27-7.30(m, 1H).
- A una solución de 1110 (0.44 g, 1.3 mmol) en metanol (40 ml) y agua (10 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.4 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de concentrarse. El residuo obtenido se diluyó con agua enfriada con hielo y se acidificó con ácido acético. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1111 (0.316 g, rendimiento del 86%). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.22-1.39(m, 12H) 3.55(s, 2H) 4.58-4.63(q, 1H) 7.11-7.38(m, 5H) 12.29(s, 1H).



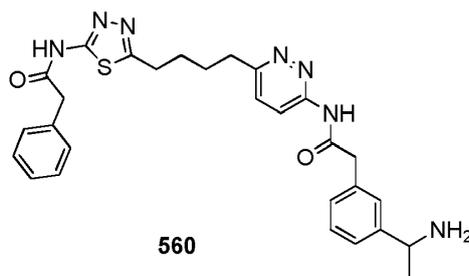
$^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97-3.08 (m, 4H) 3.95-4.03 (m, 4H) 4.71-4.77 (q, 1H) 7.24-7.43 (m, 11H) 8.45-8.48 (d, 1H) 10.99 (s, 1H) 12.4 (brs, 1H).



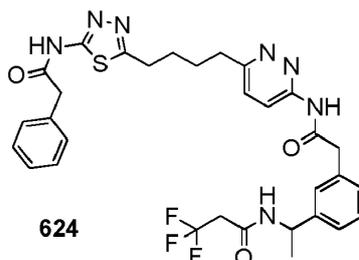
5  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97-3.08 (m, 4H) 3.95-4.03 (m, 4H) 4.71-4.77 (q, 1H) 7.24-7.43 (m, 11H) 8.45-8.48 (d, 1H) 10.22 (brs, 1H) 12.4 (brs, 1H).



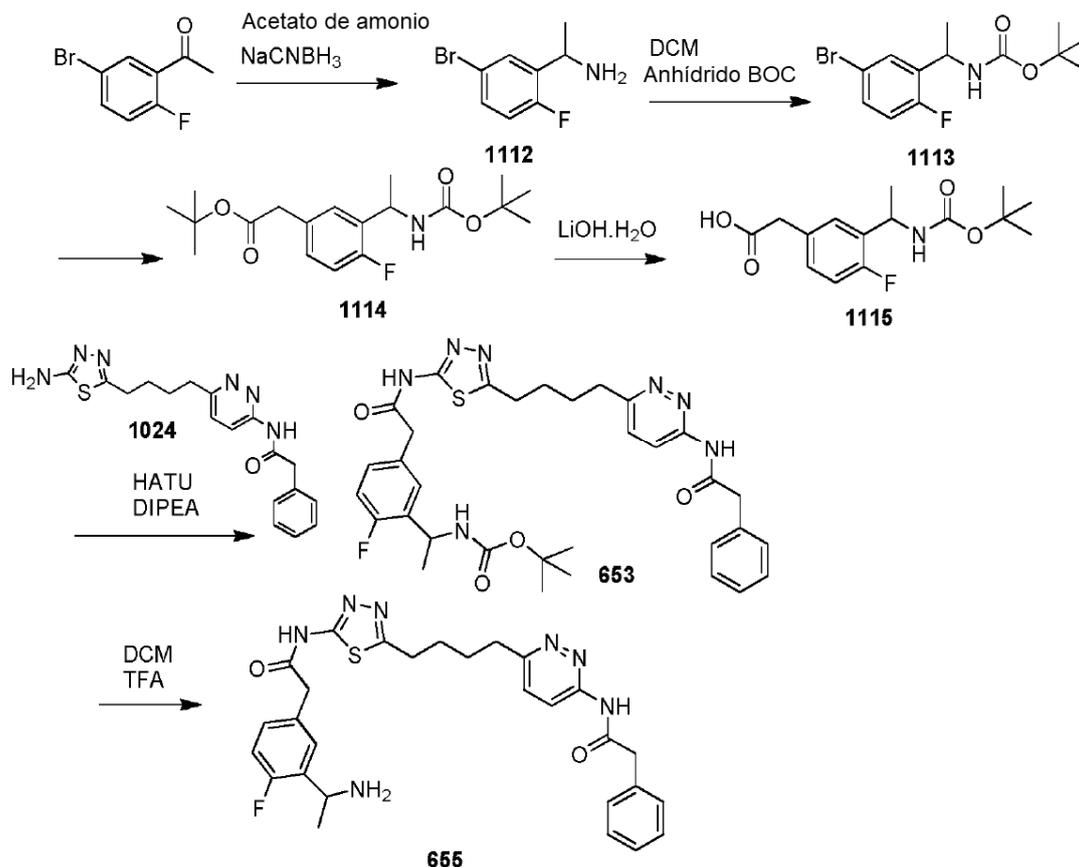
$^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.79(s, 2H) 3.86(s, 2H) 4.38-4.44 (q, 1H) 7.27-7.59 (m, 10H) 8.20-8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



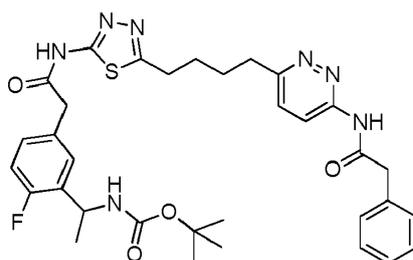
10  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.86(s, 4H) 4.38-4.44 (q, 1H) 7.27-7.59 (m, 10H) 8.20-8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



15  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.78(s, 2H) 3.82(s, 2H) 4.91-4.96 (q, 1H) 7.20-7.35 (m, 9H) 7.55-7.58(d, 1H) 8.20-8.23(d, 1H) 8.68-8.71 (m, 1H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).

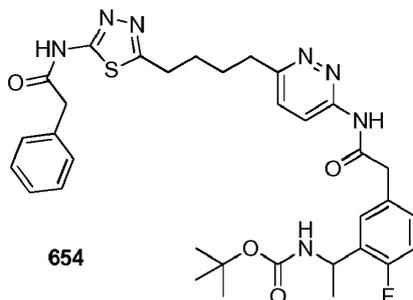


- 5 A una solución enfría con hielo de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona (4.5 g, 20.7 mmol) en metanol (100 ml) se añadió acetato de amonio (32 g, 414.7 mmol) y cianoborohidruro de sodio (6.15 g, 28.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana antes de concentrarse. El residuo obtenido se diluyó con agua, se basificó a pH ~13 con NaOH IN y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1112 (1.8 g, 40% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.24-1.26(d, 3H) 4.22-4.24(q, 1H) 7.1-7.16(t, 1H) 7.41-7.46(m, 1H) 7.76(m, 1H).
- 10 A una solución de 1112 (1.97 g, 9 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió anhídrido de boc (1.97 g, 9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse y purificarse mediante cromatografía en sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1113 (2.4 g, 83% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.29-1.32(d, 3H) 1.39(s, 9H) 4.87(q, 1H) 7.14-7.21(t, 1H) 7.46-7.58(m, 3H).
- 15 A una solución desgasificada de 1113 (2.4 g, 7.54 mmol) y bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (0) (0.77 g, 1.508 mmol) en dioxano (12 ml) se añadió cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetilzinc (38 ml, 18.85 mmol) bajo argón y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de inactivarse con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1114 (2 g, rendimiento del 75%).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.29-1.32(d, 3H) 1.38-1.41(m, 18H) 3.53(s, 2H) 4.87(q, 1H) 7.05-7.16(m, 2H) 7.26-7.29(m, 1H) 7.48(m, 1H).
- 20 A una solución de 1114 (2 g, 5.66 mmol) en metanol (100 ml) y agua (25 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (2 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de concentrarse. El residuo obtenido se diluyó con agua enfría con hielo y se acidificó con ácido acético. La solución resultante se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con más agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/Hexano para proporcionar 1115 (1.5 g, 89% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.38 (s, 9H) 3.53(s, 2H) 4.87(q, 1H) 7.05-7.19(m, 2H) 7.26-7.29(m, 1H) 7.45- 7.48(m, 1H) 12.32(s, 1H).
- 25



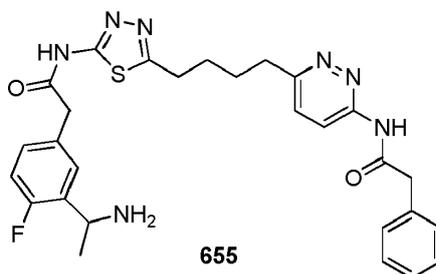
653

$^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.30-1.33 (m, 12H) 1.74 (brs, 4H) 2.89(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.85 (q, 1H) 7.10-7.57 (m, 11H) 8.19-8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H).



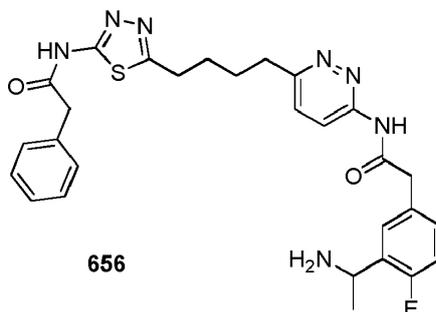
654

5  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.28-1.32 (m, 12H) 1.73-1.75 (brs, 4H) 2.87(m, 2H) 2.89 (m, 2H) 3.75 (s, 2H) 3.81(s, 2H) 4.85 (q, 1H) 7.06-7.57 (m, 11H) 8.18-8.21(d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H).



655

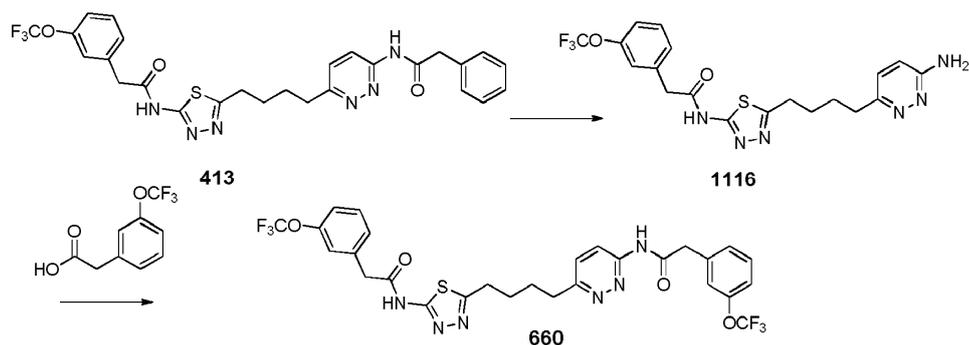
$^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.51-1.53 (m, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.90(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85(s, 2H) 4.65 (q, 1H) 7.25-7.61 (m, 10H) 8.21-8.25 (d, 1H) 8.33-8.35(brs, 3H) 11.29 (s, 1H) 12.68 (s, 1H).



656

10

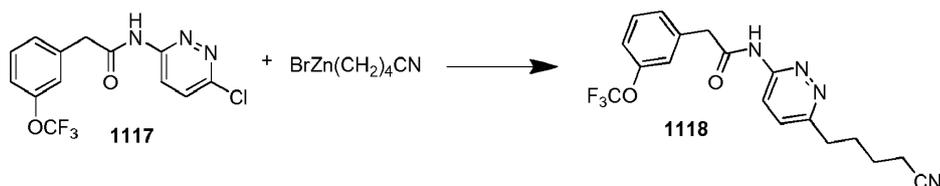
$^1\text{H}$  RMN (300MHz, Dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54 (d, 3H) 1.75-1.76 (brs, 4H) 2.91(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.81-3.83(m, 4H) 4.65 (q, 1H) 7.24-7.63 (m, 10H) 8.22-8.25 (d, 1H) 8.36(brs, 3H) 11.35 (s, 1H) 12.66 (s, 1H).



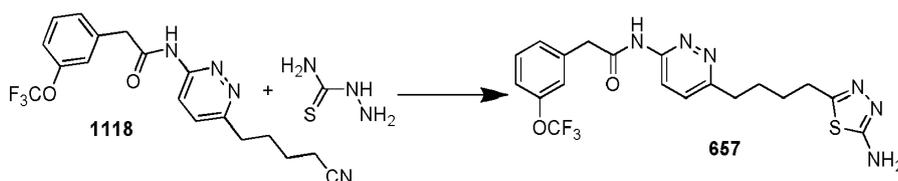
5 A una mezcla de 413 (1.62 g) en MeOH (25 ml), THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) a temperatura ambiente se añadió NaOH IN acuoso (8 ml). Esta mezcla se agitó durante 24 h antes de eliminar el volátil orgánico bajo presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 7 con solución de HCl IN acuosa y extraída con EtOAc (2 × 20 ml). El extracto combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 1-15% en diclorometano para proporcionar la amina 1116. La amina resultante 1116 se convirtió a 660 como se describe para 335. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.68 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



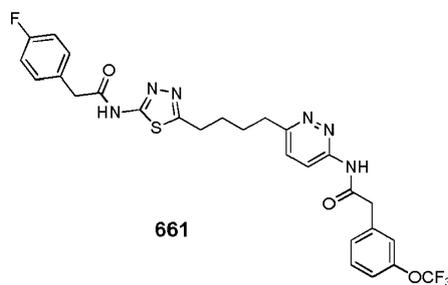
10 Se disolvieron 3-amino-6-cloropiridazina (55.5 g, 0.428 mol) y ácido 3-(trifluorometoxi) fenilacético (1.1 equiv., 0.471 mol, 104 g) en DMF (30.0 vol., 1.66 l) en un matraz de fondo redondo con tres cuellos de 3000 ml. La adición de DIEA (1.1 equiv., 0.471 mol, 82 ml) a través del embudo de adición se realizó durante 5 minutos. La solución de anhídrido propilfosfónico (300 ml de una solución al 50% en DMF, 1.1 equiv., 0.471 mol) se cargó en un embudo de adición de 500 ml y se añadió gota a gota a la solución de reacción (manteniendo la temperatura de reacción ≤ +30 °C). La reacción usualmente se completa después de 3 horas (TLC: 6:4 hexanos-acetato de etilo). La mezcla de reacción se vertió luego en bicarbonato de sodio al 7.5% (80.0 vol., 4.4 l) que se enfrió en un baño de hielo. El polvo cristalino blanquecino se filtró a través de un embudo Büchner, se enjuagó con agua (20.0 vol., 1.1 L). Secado al vacío a 50 °C hasta un peso constante para proporcionar N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi) fenil) acetamida 1117: rendimiento de 119.6 g (77%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.38(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.88(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.27(m, 4H), 3.90(s, 2H).



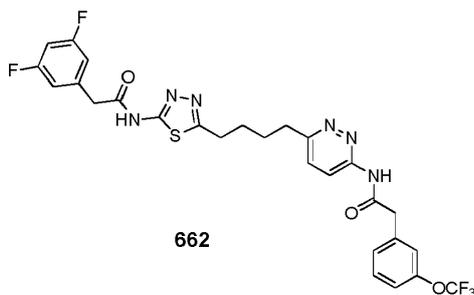
25 La solución de bromuro de 4-cianobutilzinc (3.0 equiv., 0.50 mol, 1.0 l) se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5000 ml purgado con gas argón. Purga de argón(g) durante 5 minutos seguido de la adición de 1117 (1.0 equiv., 0.167 mol, 55.3 g) y NiCl<sub>2</sub> (dppp) (0.15 equiv., 0.0251 mol, 13.6 g) bajo una capa de argón(g). La reacción usualmente se completa después de 4 horas (TLC: 1: 1 hexanos-acetato de etilo). Se añadió EtOAc (15 vol., 832 ml) a una solución de color rojo intenso. Se añadió agua (15 vol., 832 ml), se formó una suspensión espesa. Se agregó HCl IN hasta que la suspensión se rompió a una capa azul pálida (~6 vol., 333 ml). Transferido al embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x500 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró por evaporación rotatoria (baño ≤ 30 °C) a un aceite sólido rojizo. El aceite disuelto en diclorometano (15 vol., 832 ml), sílica gel (100 g) se suspendió en una solución roja, esta se concentró por evaporación rotatoria (baño ≤ 30 °C) a un polvo rojizo sólido. Cargado sobre un lecho de sílica gel (5 cm x 11 cm), enjuagado con hexanos al 25% en acetato de etilo (3 L), compuestos orgánicos concentrados por evaporación rotatoria (baño ≤ 30 °C). Secado bajo alto vacío hasta un peso constante para proporcionar N-(6-(4-cianobutil) piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida 1118: rendimiento de 58.2 g (92%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.41 (s, 1H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.27(m, 4H), 3.89(s, 2H), 2.92(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.56(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).



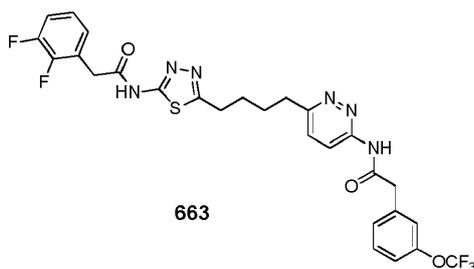
- 5 Se cargaron 1118 (1.0 equiv., 0.154 mol, 58.2 g) en un matraz de fondo redondo de 500 ml junto con tiosemicarbazida (1.2 equiv., 0.184 mol, 16.8 g). Se añadió lentamente TFA (5 vol., 291 ml) al recipiente de reacción mientras se agitaba. La suspensión de reacción se calentó en un baño a 65°C con un condensador de reflujo superior abierto. La reacción usualmente se completa después de 5 horas (determinada por LC/MS). Se añadió tolueno (10 vol., 582 ml) a una solución de color rojo intenso, sometido a azeotropía por evaporación rotatoria (baño  $\leq$  30 °C) a un aceite rojo. Se transfiere lentamente el aceite a un matraz Erlenmeyer de 6000 ml bien agitado que contiene una solución de bicarbonato de sodio al 7.5% (69 vol., 4.0 l) enfriado en un baño a 0°C. Los cristales se filtraron a través de un embudo Büchner y se enjuagaron dos veces con éter dietílico (5 vol., 2x250 ml). Secado a alto vacío hasta un peso constante para proporcionar N-(6-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il) butil) piridazin-3-il)-2-(3-( trifluorometoxi) fenil) acetamida 657; rendimiento de 55.7 g (80%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.33 (s, 1H), 8.21(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.58(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.26(m, 4H), 6.99(s, 2H), 3.88(s, 2H), 2.87(m, 4H), 1.71 (m, 4H).



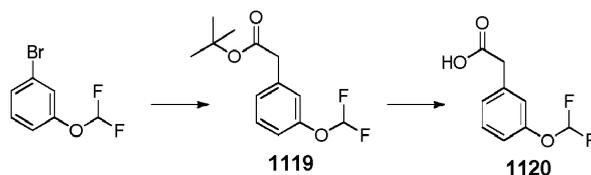
- 15 A una solución de 657 (50 mg, 0.11 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se añadió ácido 4-fluorofenilacético (22 mg, 0.14 mmol), HOBt (30 mg, 0.22 mmol) y EDCI (42 mg, 0.22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h antes de enfriarse a 0°C y se inactivó con H<sub>2</sub>O. El precipitado se recogió por filtración por succión y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 1-10% en diclorometano para proporcionar 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49-7.14 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



- 20 662 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.07 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

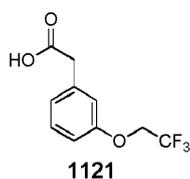


- 25 663 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.19 (m, 7H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

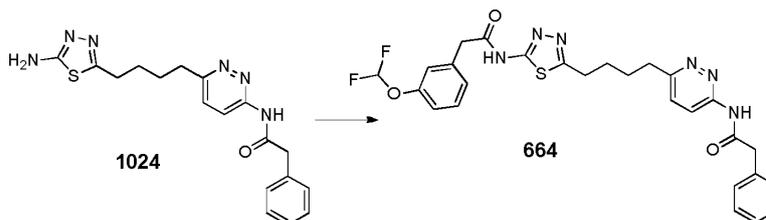


5 A una mezcla de 1-bromo-3-(difluorometoxi)benceno (1 g, 4.5 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (460 mg, 0.9 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) bajo atmósfera de argón se añadieron 0.5 M de cloruro de 2-*tert*-butoxi-2-oxoetilzinc en éter (22.5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a partición entre  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con EtOAc al 0-10% en hexano para proporcionar 1119.

10 A una solución de 1119 (300 mg, 1.16 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió TFA (3 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de evaporarse hasta sequedad y luego se trituró el residuo con éter para proporcionar 1120.

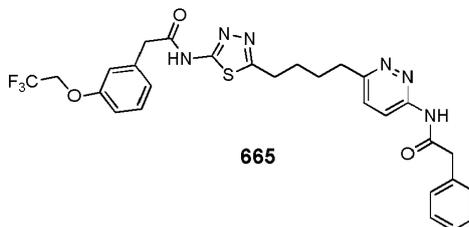


1121 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1120 a partir de 1-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno.

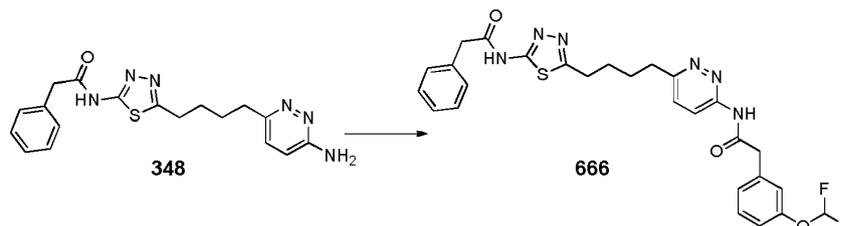


15 Se cargó un matraz con 1024 (50 mg, 0.135 mmol), 1120 (28 mg, 0.142 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se añadió HOBT (39 mg, 0.285 mmol) seguido de EDCI (68 mg, 0.356 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de inactivarse mediante la adición de agua con hielo (~ 5 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua para proporcionar 664.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.12$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.03$  Hz, 1H), 7.48-6.99 (m, 10H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

20



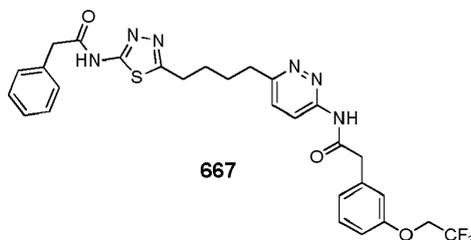
665 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 664.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.12$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.03$  Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 3H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.80-3.78 (d,  $J = 5.82$  Hz, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



25

Se cargó un matraz con 348 (50 mg, 0.135 mmol), 1120 (28 mg, 0.142 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se añadió HOBT (39 mg, 0.285 mmol) seguido de EDCI (68 mg, 0.356 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua con hielo (~ 5 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en diclorometano para proporcionar 666. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.48-6.98 (m, 10H), 3.81 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

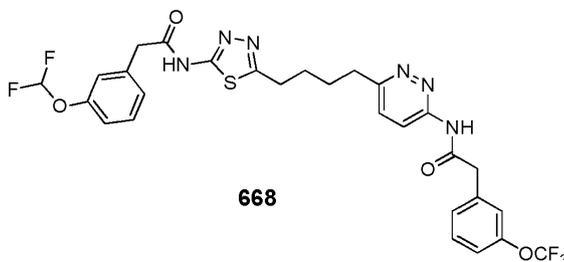
5



667

667 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 666. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 3H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

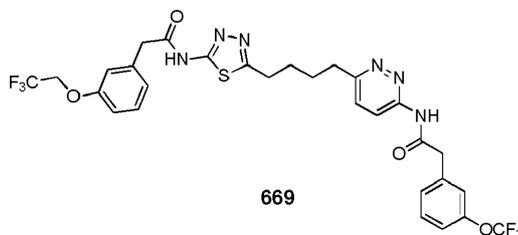
10



668

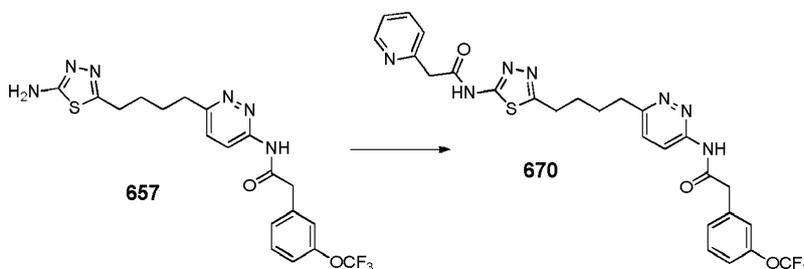
668 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.58-6.99 (m, 10H), 3.87-3.84 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

15



669

669 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



657

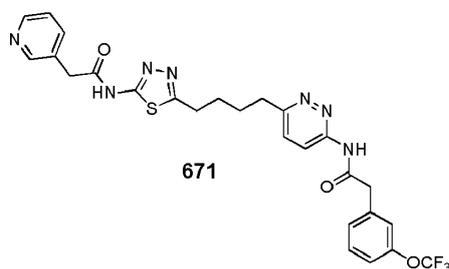
670

20

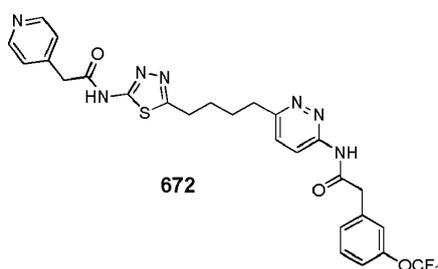
Un matraz se cargó con 657 (50 mg, 0.111 mmol), clorhidrato de ácido 2-piridin acético (20 mg, 0.116 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se trató con una solución de anhídrido propilfosfónico (91 ul) seguido de trietilamina (40 ul, 0.29 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de agua con hielo (~ 5 ml). El precipitado amarillo se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en diclorometano para proporcionar 670. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H),

25

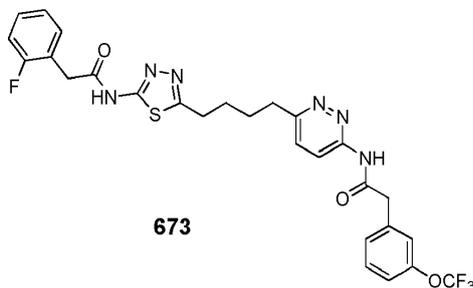
8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.78-7.76 (t, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



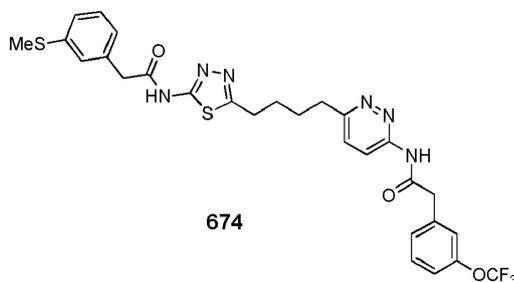
5 671 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 670.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.76-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



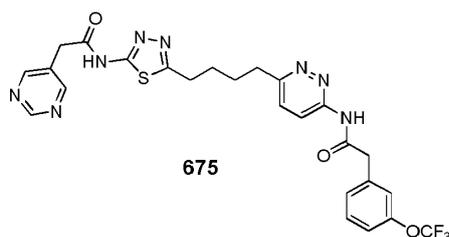
10 672 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 670.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 8.53-8.52 (bs, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



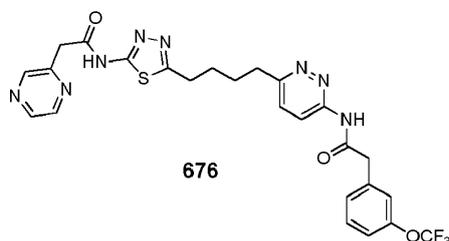
673 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



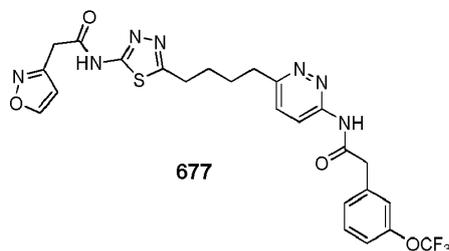
15 674 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.63 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.33-7.09 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).



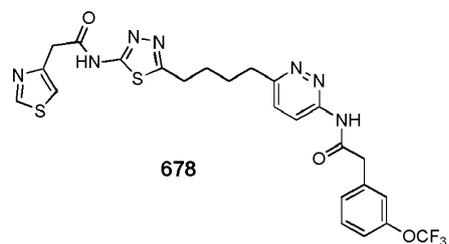
- 5 Se cargó un matraz con 657 (70 mg, 0.155 mmol), ácido 5-pirimidinacético (22 mg, 0.162 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se añadió HOBT (44 mg, 0.326 mmol) seguido de EDCI (78 mg, 0.408 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de agua con hielo (~ 5 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración por succión, se enjuagó con más agua. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 0-6% en diclorometano para proporcionar 675. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



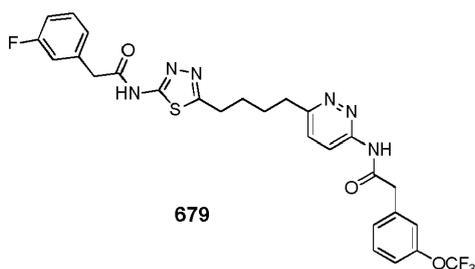
- 10 676 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61-8.57 (m, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



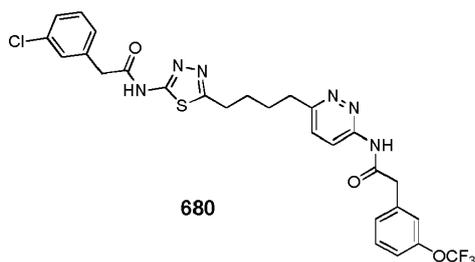
- 15 677 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



- 20 678 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

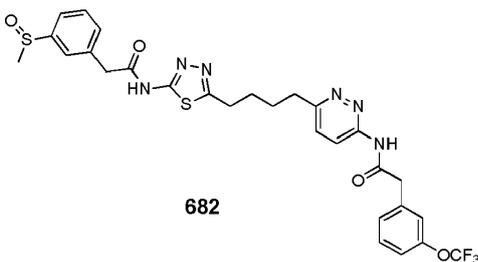


679 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 4H), 7.29-7.12 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



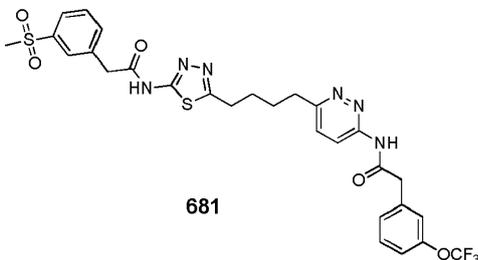
5

680 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.51-7.28 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



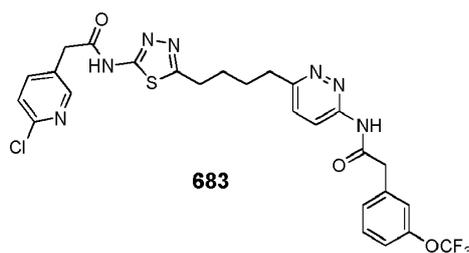
10 A una solución de 674 (100 mg, 0.16 mmol) en diclorometano a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió mCPBA (60 mg, 0.24 mmol) en 4 porciones. La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 1 hora antes de calentarse lentamente hasta  $-10^\circ\text{C}$  y se inactivó con 25% de solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 10$  ml). La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC para proporcionar 682.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60-7.26 (m, 8H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).

15

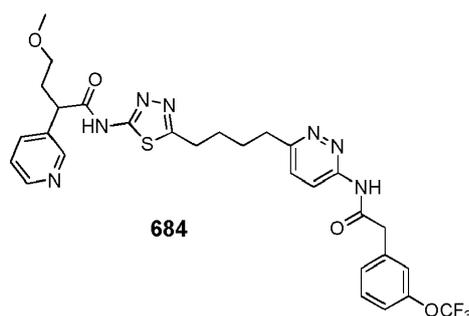


681 se preparó a partir de 657 y ácido 3-metilsulfonylfenil acético mediante el procedimiento descrito para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.70-7.26 (m, 7H), 3.93 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

20

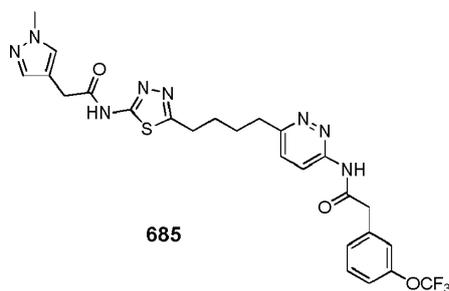


683 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21-8.18 (d,  $J = 9.18$  Hz, 1H), 7.84-7.80 (d,  $J = 9.36$  Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 3.90-3.87 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



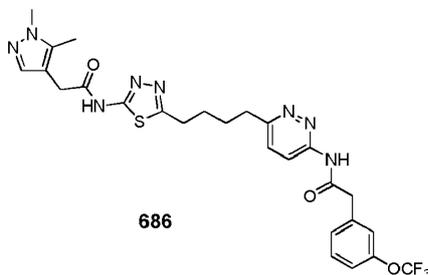
5

684 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51-8.49 (d,  $J = 9.18$  Hz, 1H), 8.21-8.18 (d,  $J = 9.06$  Hz, 1H), 7.79-7.75 (d,  $J = 9.36$  Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.07 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.73 (bs, 4H).

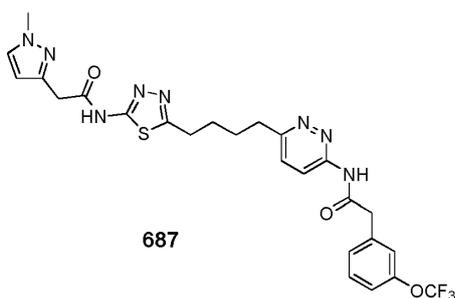


10

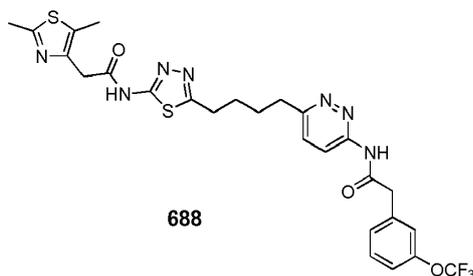
685 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.52 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.61-7.25 (m, 7H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



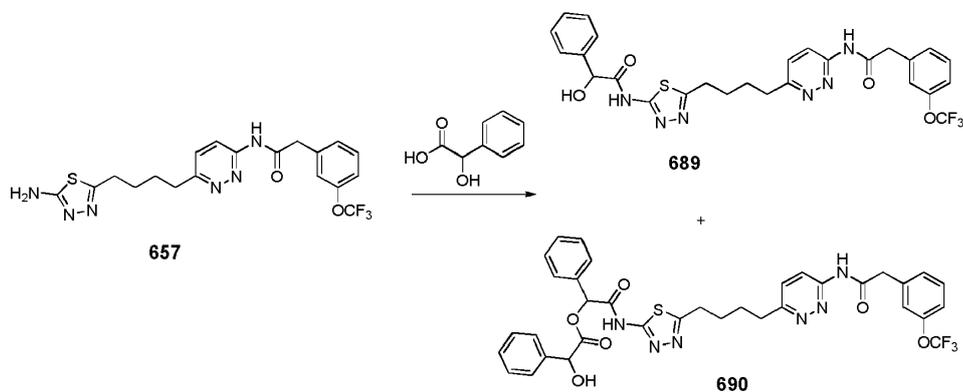
15 686 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.53 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.52-7.26 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).



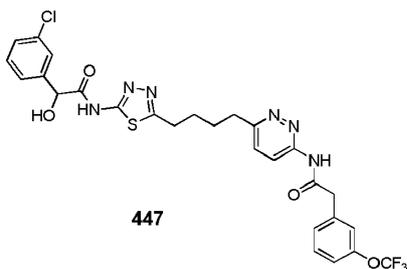
687 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.56 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.61-7.38 (m, 6H), 6.17 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 1.7 -1.72 (m, 4H).



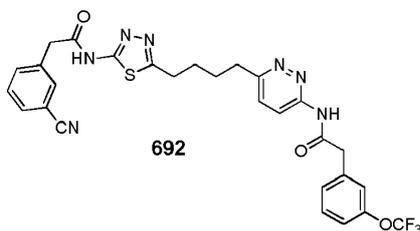
5 688 se preparó mediante el procedimiento como se describe para el compuesto 661.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.61 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.51-7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



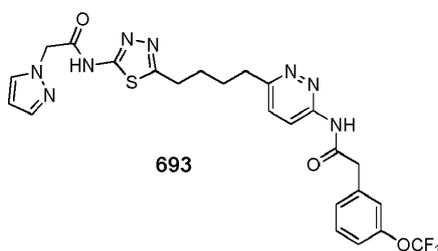
10 A una solución de 657 (200 mg, 0.44 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C se añadió ácido mandélico (124 mg, 0.66 mmol),  
 HOBT (119 mg, 0.88 mmol) y EDCI (170 mg, 0.88 mmol) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante  
 1.5 h antes de enfriarse a 0°C y se inactivó con H<sub>2</sub>O. El precipitado se recogió por filtración por succión y se purificó  
 adicionalmente por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con MeOH al 1-10% en diclorometano para proporcionar  
 690 y un 689 más polar. 689:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.42 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H),  
 7.58-7.27 (m, 10H), 6.35 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 1.77-1.73 (m,  
 4H). 690:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 15H),  
 6.26 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.88 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H).



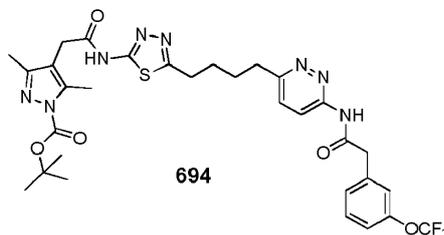
447 se prepare a partir de 657 y ácido 3-cloromandelico mediante el procedimiento descrito para el compuesto 689.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.48 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 9H), 6.53 (m, 1H), 5.36 (t,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 4H).



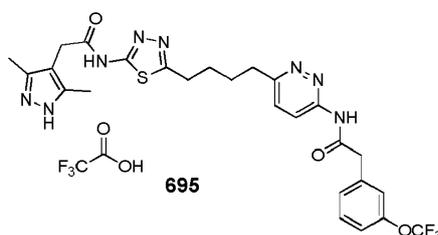
- 5 692 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d,  $J = 9.18$  Hz, 1H), 7.80-7.26 (m, 9H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



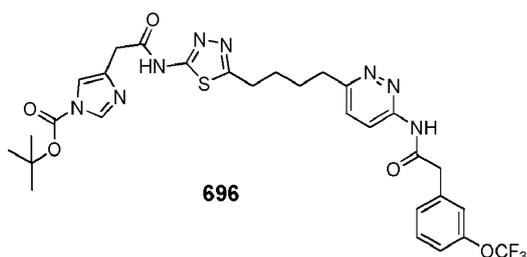
- 10 693 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.06$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



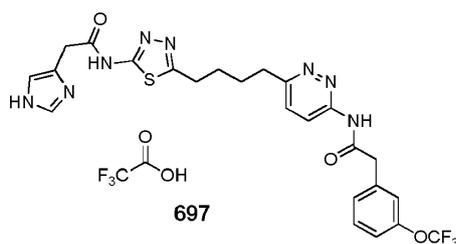
- 15 694 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 675.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.18 (d,  $J = 9.15$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J = 9.18$  Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 1.57 (s, 9H).



- 20 A una solución de 694 (50 mg, 0.081 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de evaporarse bajo vacío hasta sequedad. Se añadió éter y el precipitado blanco se recogió mediante filtración por succión, se enjuagó con más éter para proporcionar 695.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J = 9.36$  Hz, 1H), 7.60-7.57 (d,  $J = 9.27$  Hz, 1H), 7.51-7.28 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).



696 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 695. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J= 9.30 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58-7.54 (d, J= 9.30 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.59 (s, 9H).



5 697 se realizó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 695. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.22 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

Purificación por HPLC preparativa

- 10 Todas las purificaciones por HPLC preparativa en fase reversa se realizaron usando un cromatógrafo de líquidos preparativo Shimadzu Prominence con la columna a temperatura ambiente. Las fases móviles A y B consistieron en 0.1% de ácido fórmico en agua y 0.1% de ácido fórmico en acetonitrilo, respectivamente. Las mezclas de productos crudos se disolvieron en DMF, DMSO o mezclas de los mismos a concentraciones de aproximadamente 100 mg/ml y se sometieron a cromatografía de acuerdo con los métodos descritos en la Tabla 2. Las fracciones cromatográficas apropiadas se evaporaron bajo alto vacío a 45°C usando un Savant Speed Vac Plus Modelo SC210A para producir productos purificados.
- 15

Tabla 2: Descripciones de métodos de HPLC preparativos

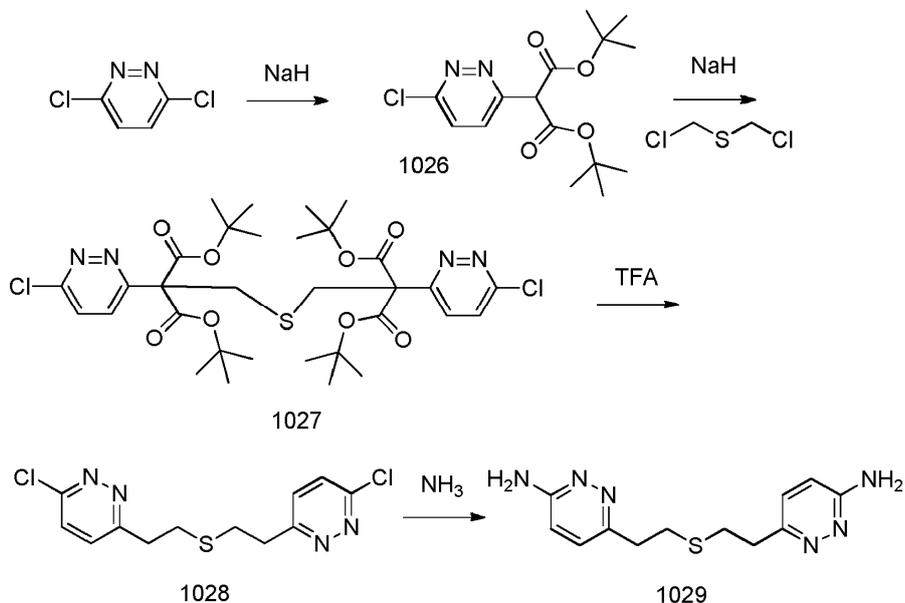
ID del compuesto	Columna	Tiempo (min)	% MPB	Tasa de flujo (mL/min)	Tiempo de retención del producto (min)
7	1	0	20	2	7.4
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	
		14	100	5	
8	1	0	20	2	11.5
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	
		14	100	5	

ES 2 761 866 T3

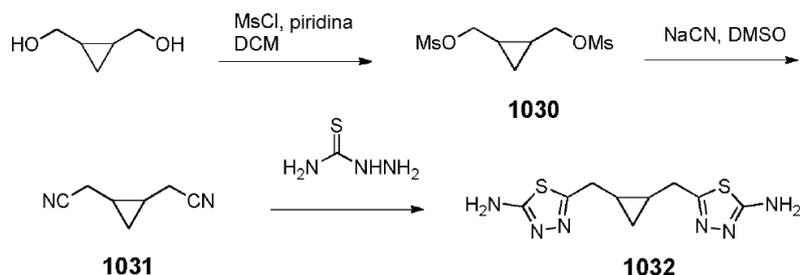
ID del compuesto	Columna	Tiempo (min)	% MPB	Tasa de flujo (mL/min)	Tiempo de retención del producto (min)
26	1	0	40	1	6
		1	40	2	
		3.5	40	4	
		4	40	4.73	
		10	90	4.73	
29	2	0	40	2	7.7
		1	40	3	
		2	40	18.9	
		13	50	18.9	
36	2	0	32	3	12.1
		0.5	32	5	
		1	32	18.9	
		13	35	18.9	
143	2	0	50	3	9.1
		1	50	3	
		2	50	18.9	
		5	50	18.9	
		15	80	18.9	
153	2	0	35	3	6.2
		1	35	3	
		2	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	75	18.9	
199	2	0	45	3	8.3
		1	45	3	
		2	45	18.9	

ID del compuesto	Columna	Tiempo (min)	% MPB	Tasa de flujo (mL/min)	Tiempo de retención del producto (min)
		3	45	18.9	
		13	65	18.9	
203	2	0	50	3	9.6
		1	50	3	
		2	50	18.9	
		5	50	18.9	
		15	60	18.9	
208	2	0	35	3	7.6
		1	35	3	
		2	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	50	18.9	

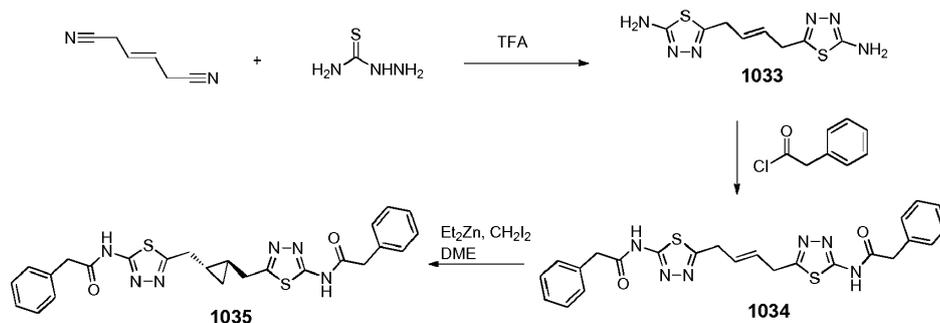
Los siguientes protocolos sintéticos representativos también pueden usarse para producir compuestos de la invención.



- 5 La 3,6-dicloropiridazina se trata con malonato de di-tertbutilo e hidruo de sodio en THF o DMF para dar 1026. El intermedio 1026 se trata luego con hidruo de sodio en THF o DMF seguido de bis-(clorometil)sulfuro para dar 1027. El intermedio 1027 es tratado con TFA en diclorometano para dar 1028. El intermedio 1028 se trata con amoniaco para dar 1029. El intermedio 1028 también se convierte en 1029 por tratamiento secuencial con 2,4-dimetoxibencilamina y TFA. El intermediario bis-amino 1029 puede convertirse en productos acilados análogos a los descritos en la Tabla 3 usando los métodos descritos en la sección de Protocolos sintéticos anterior para la acilación
- 10 de 1001-1008.



5 Tanto los trans como cis-ciclopropano-1,2-diildimetanoles se convierten en el bis-nitrilo 1031 correspondiente a través del intermedio bis-mesilato 1030. El intermedio bismesilato 1030 se prepara tratando el diol con cloruro de metanosulfonilo en presencia de piridina o trietilamina en diclorometano. El bisnitrilo 1031 se prepara tratando 1030 con cianuro de sodio en DMSO o etanol/agua. Utilizando un procedimiento similar al descrito para la preparación 1001, el bis-nitrilo 1031 se somete a ciclización con tiosemicarbazida en TFA para proporcionar el intermedio bis-amino 1032. El intermedio bis-amino 1032 puede convertirse en productos acilados análogos a los descritos en la Tabla 3 usando los métodos descritos en la sección de Protocolos sintéticos anteriores para la acilación de 1001-1008.



10 El análogo alqueno 1033 se prepara a partir de trans-3-hexenodinitrilo usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 1001. El intermedio bis-amino 1033 puede convertirse en productos acilados análogos a los descritos en la Tabla 3 (por ejemplo, 1034) usando los métodos descritos en la sección de Protocolos sintéticos anteriores para la acilación de 1001-1008. Los productos pueden convertirse adicionalmente en análogos de ciclopropilo (ejemplificados por 1035) bajo las condiciones de Simmons-Smith ( $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , 1,2-dimetoxietano).

#### 15 Ejemplo 2: Ensayos de compuestos

Los compuestos se ensayaron tanto en un ensayo bioquímico in vitro como en un ensayo de proliferación celular como sigue. Los resultados de IC50 se proporcionan en la Tabla 3.

#### Ensayo de enzima recombinante

20 Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad enzimática de una forma recombinante de glutaminasa 1 (GAC) utilizando un ensayo bioquímico que combina la producción de glutamato (liberado por GAC) con glutamato deshidrogenasa (GDH) y midiendo el cambio en la absorbancia para reducción de  $\text{NAD}^+$  a NADH. Se preparó una solución de sustrato (Tris-HCl 50 mM, pH 8.0, EDTA 0.2 mM,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  150 mM, BSA 0.1 mg/ml, DTT 1 mM, L-glutamina 20 mM,  $\text{NAD}^+$  2 mM y antiespumante 10 ppm) y se añadieron 50  $\mu\text{L}$  a una placa transparente de media área de 96 pocillos (Corning # 3695). Se añadió el compuesto (2  $\mu\text{L}$ ) para dar una concentración final de DMSO del 2% a 2X la concentración deseada del compuesto. La reacción enzimática se inició con la adición de 50  $\mu\text{L}$  de solución enzimática (Tris-HCl 50 mM pH 8.0, EDTA 0.2 mM,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  150 mM, BSA 0.1 mg/ml, DTT 1 mM, antiespumante 10 ppm, 4 unidades/ml GDH, difosfato de adenosina 4 mM y GAC 4 nM) y se lee en un lector de placas Molecular Devices M5 a 20 °C. El lector de placas se configuró para leer la absorbancia ( $\lambda = 340 \text{ nm}$ ) en modo cinético durante 15 minutos. Los datos se registraron como unidades de mili-absorbancia por minuto y las pendientes se compararon con un compuesto de control y un control de solo DMSO en la misma placa. Los compuestos con pendientes menores que el control DMSO se consideraron inhibidores y la variabilidad de la placa se evaluó utilizando el compuesto de control.

35 Los resultados de este ensayo para varios compuestos de la invención se muestran en la Tabla 3, expresada como IC50, o la mitad de la concentración inhibitoria máxima, en donde IC50 es una medida cuantitativa que indica cuánto compuesto se necesita para inhibir una actividad biológica dada a la mitad.

## Ensayo de enzimas recombinantes - Dependencia del tiempo

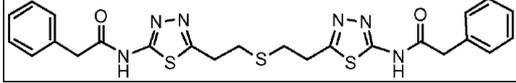
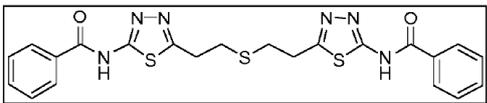
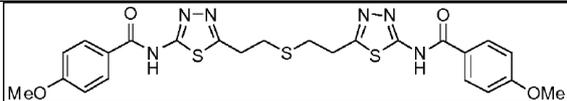
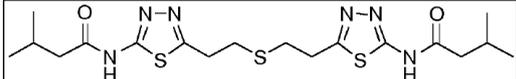
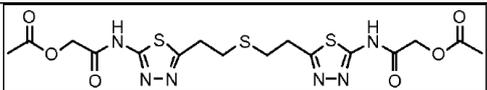
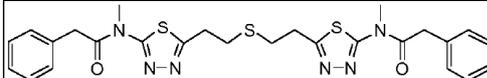
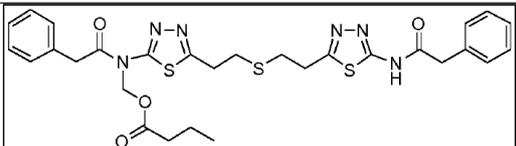
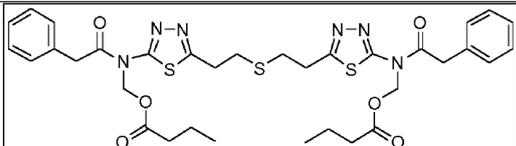
- Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad enzimática de una forma recombinante de glutaminasa 1 (GAC) utilizando un ensayo bioquímico que combina la producción de glutamato (liberado por GAC) con glutamato deshidrogenasa (GDH) y midiendo el cambio en la absorbancia para reducción de  $\text{NAD}^+$  a NADH. Se preparó una solución enzimática (Tris-HCl 50 mM pH 8.0, EDTA 0.2 mM,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  150 mM, BSA 0.1 mg/ml, DTT 1 mM, antiespumante 10 ppm, 4 unidades/ml GDH, difosfato de adenosina 4 mM y GAC 4 nM ) y 50  $\mu\text{L}$  añadidos a una placa transparente de media área de 96 pocillos (Corning # 3695). Se añadió el compuesto (2  $\mu\text{l}$ ) para dar una concentración final de DMSO del 2% a 2X la concentración deseada del compuesto. La mezcla enzima/compuesto se selló con una lámina de sellado (USA Scientific) y se dejó incubar, con agitación suave, durante 60 minutos a 20 °C.
- 5 La reacción enzimática se inició con la adición de 50  $\mu\text{L}$  de solución de sustrato (Tris-HCl 50 mM pH 8.0, EDTA 0.2 mM,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  150 mM, BSA 0.1 mg/ml, DTT 1 mM, L-glutamina 20 mM,  $\text{NAD}^+$  2 mM, y 10 ppm antiespumante) y se lee en un lector de placas Molecular Devices M5 a 20 °C. El lector de placas se configuró para leer la absorbancia ( $\lambda = 340 \text{ nm}$ ) en modo cinético durante 15 minutos. Los datos se registraron como unidades de mili-absorbancia por minuto y las pendientes se compararon con un compuesto de control y un control de solo DMSO en la misma placa.
- 10 Los compuestos con pendientes menores que el control DMSO se consideraron inhibidores y la variabilidad de la placa se evaluó utilizando el compuesto de control.
- 15

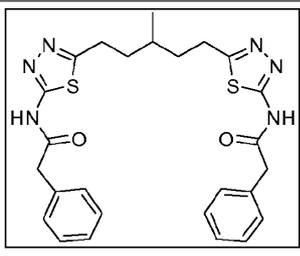
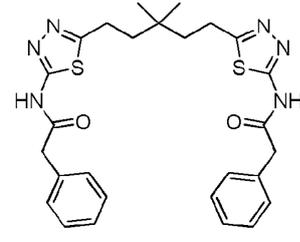
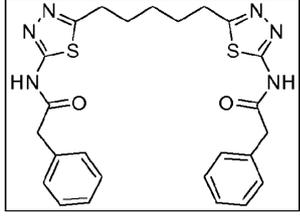
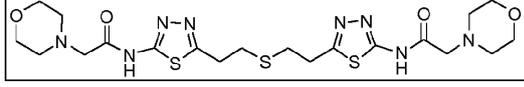
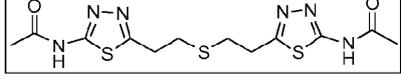
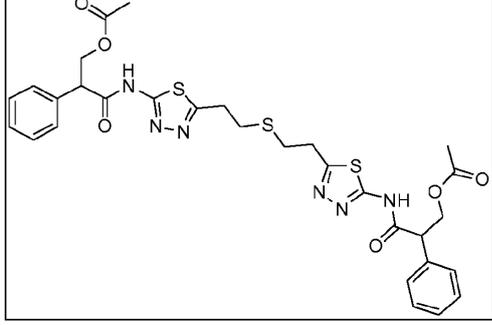
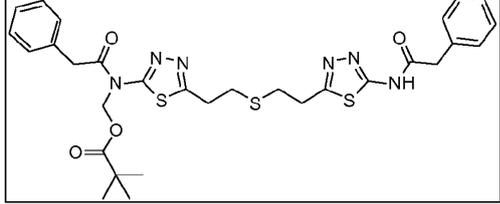
Los resultados de este ensayo para varios compuestos de la invención se muestran en la Tabla 3, expresada como IC50, o la mitad de la concentración inhibitoria máxima, en donde IC50 es una medida cuantitativa que indica cuánto compuesto se necesita para inhibir una actividad biológica dada a la mitad.

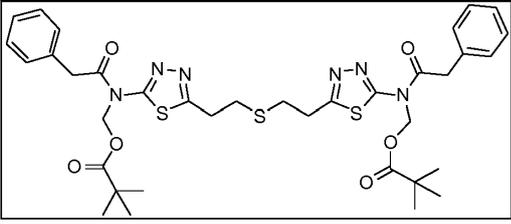
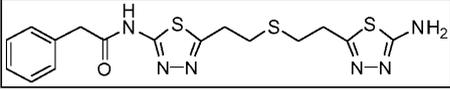
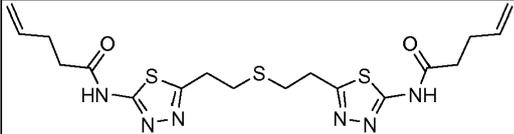
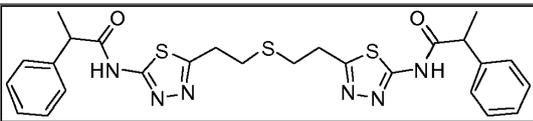
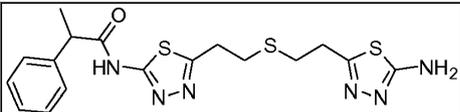
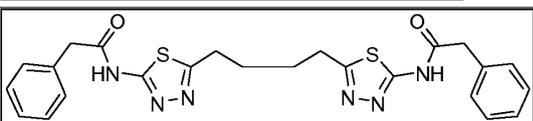
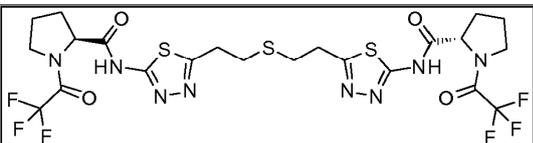
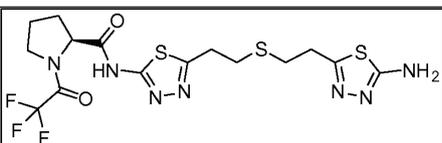
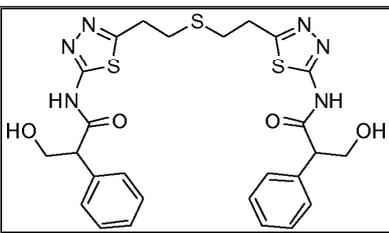
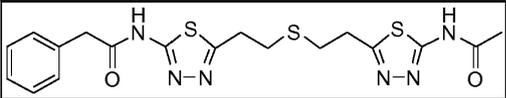
## 20 Ensayo de proliferación celular

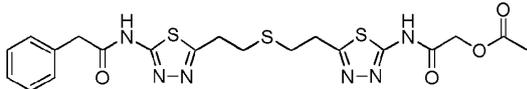
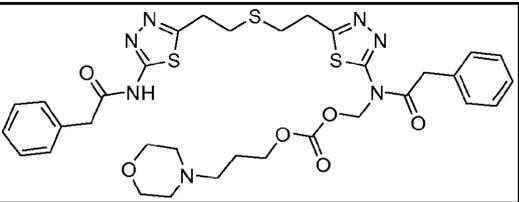
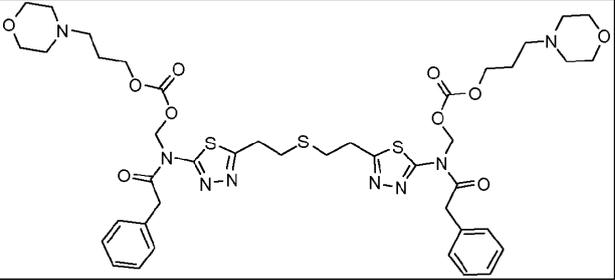
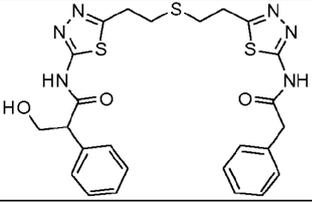
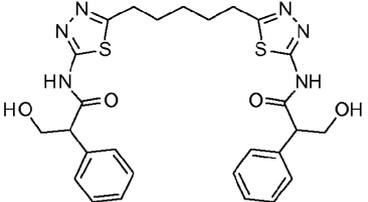
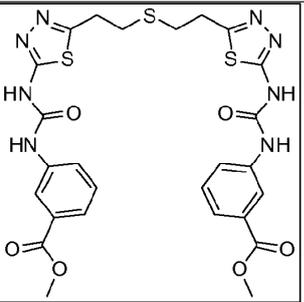
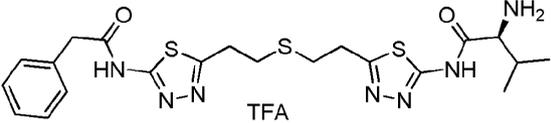
- Las células P493-6 (myc "on") se mantuvieron en medios de crecimiento (RPMI-1640, FBS al 10%, glutamina 2 mM, penicilina 100 unidades/ml y estreptomycin 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) a 37 °C con 5% de  $\text{CO}_2$ . Para el ensayo del compuesto, las células P493-6 se sembraron en placas con fondo en V de 96 pocillos el día de la adición del compuesto en 50  $\mu\text{l}$  de medio de crecimiento a una densidad celular de 200,000 células/ml (10,000 células/pocillo). Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100% a 200 veces la concentración final. Los compuestos se diluyeron 100 veces en medios de crecimiento y luego se añadieron 50  $\mu\text{l}$  de esta mezcla a las placas celulares, haciendo que la concentración final de DMSO sea 0.5%. Las células se incubaron con compuesto durante 72 horas a 37 °C con 5% de  $\text{CO}_2$  y se analizaron para determinar los efectos antiproliferativos mediante Cell Titer Glo (Promega) o análisis FACS usando el kit Viacount (Millipore) en el instrumento Guava.
- 25
- 30 Los resultados de este ensayo para varios compuestos de la invención se muestran en la Tabla 3, expresada como IC50, o la mitad de la concentración inhibitoria máxima, en donde IC50 es una medida cuantitativa que indica cuánto compuesto se necesita para inhibir una actividad biológica dada a la mitad.

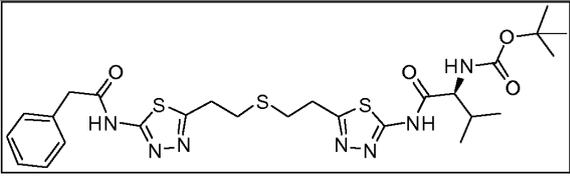
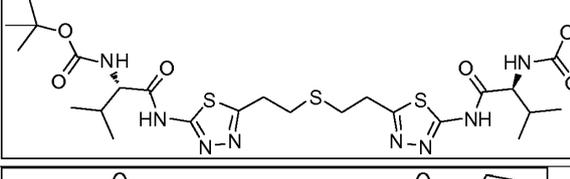
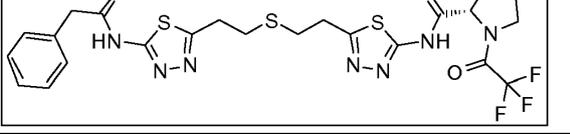
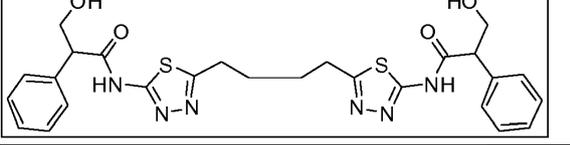
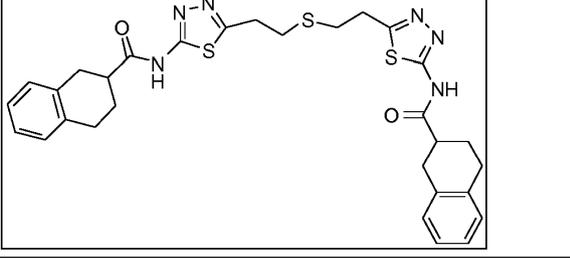
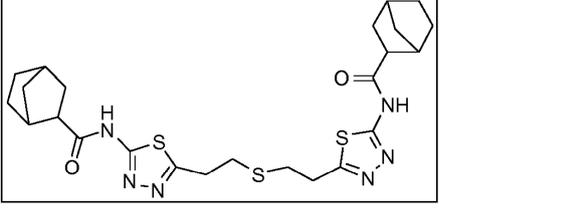
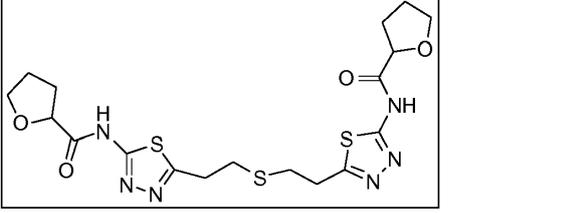
Tabla 3:

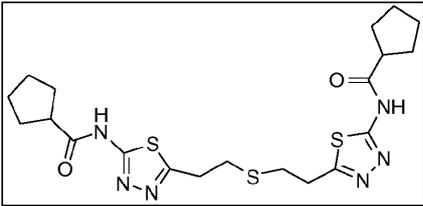
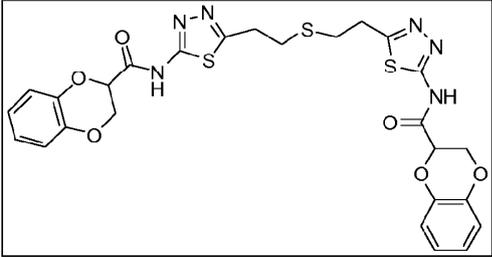
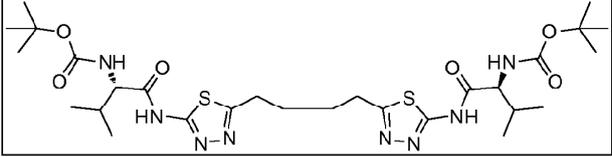
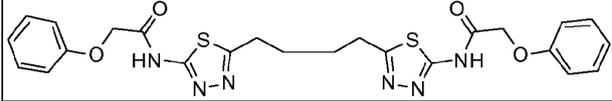
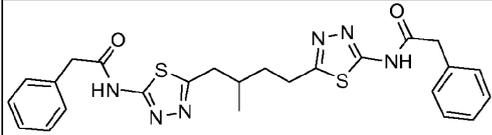
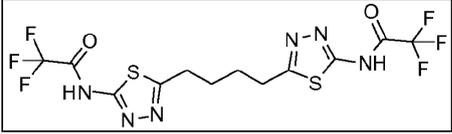
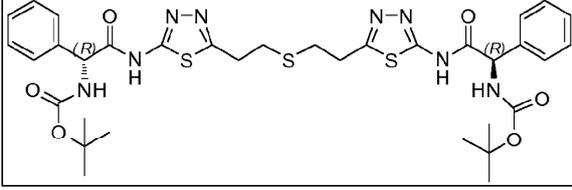
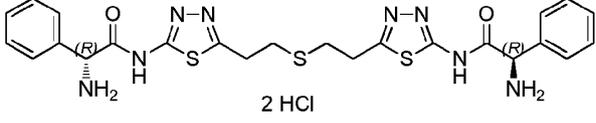
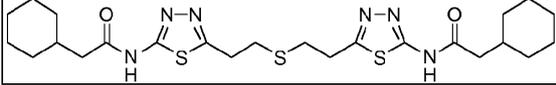
ID de comp.	Estructura	GAC Delta N2 IC50 60 min de preinc (μM)	GAC Delta N2 IC50 sin preinc (μM)	Prolif. celular P493 72h IC50 (μM)
1		0.10	0.20	0.47
2			4.1	0.63
3			>50	>50
4			13	>50
5			>50	>50
6			>50	2.7
7			>50	1.0
8			>50	1.6

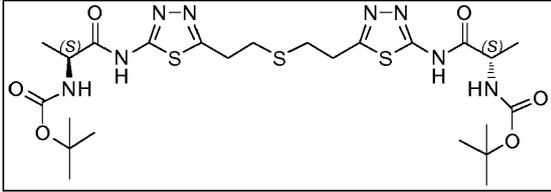
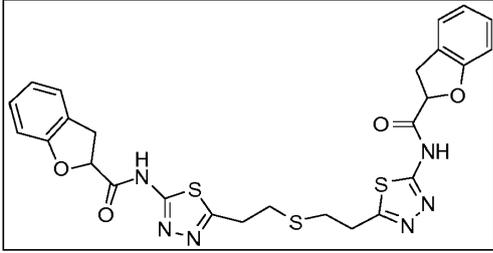
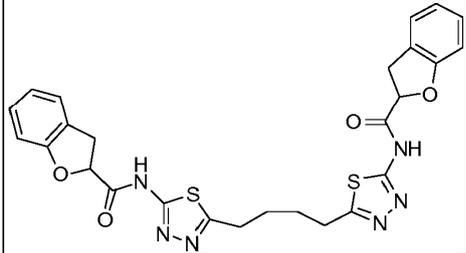
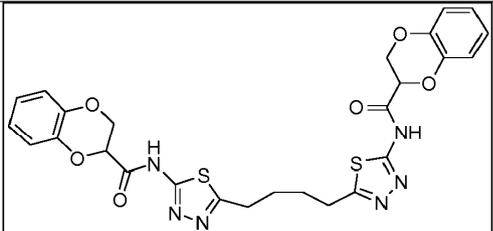
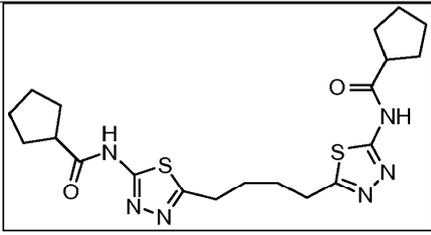
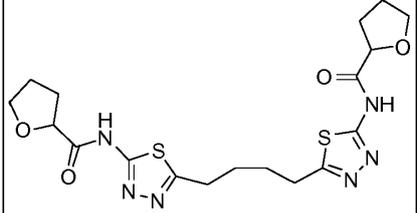
9			>50	>50
10			>50	>50
11			1.4	0.89
12			>50	36
13			7.7	12
14			2.8	1.8
15			>50	1.2

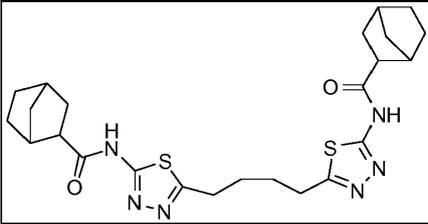
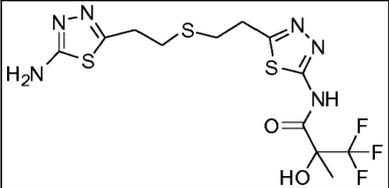
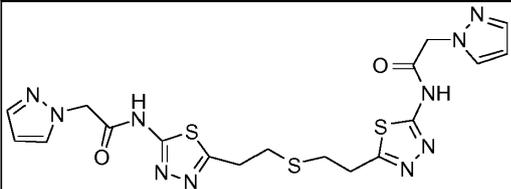
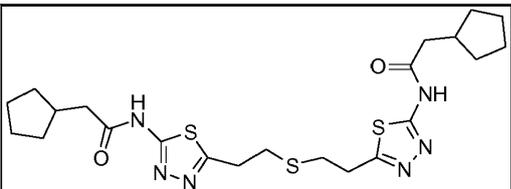
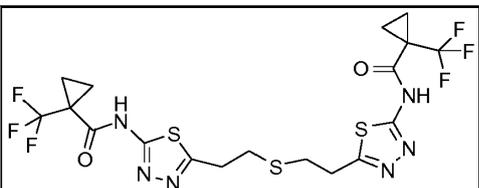
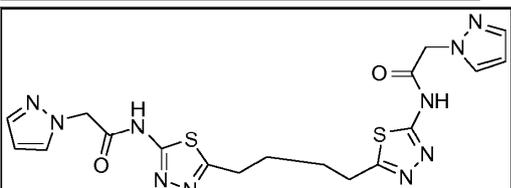
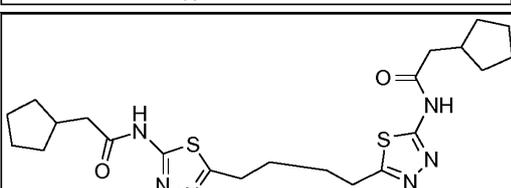
16				>50	0.80
17				15	4.2
18				4.5	8.2
19				11	1.7
20				6.6	2.6
21				0.16	0.02
22				>50	>50
23				>50	>50
24				0.51	2.3
25				1.2	1.5

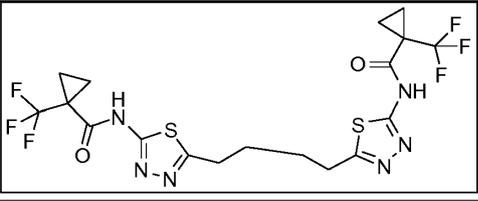
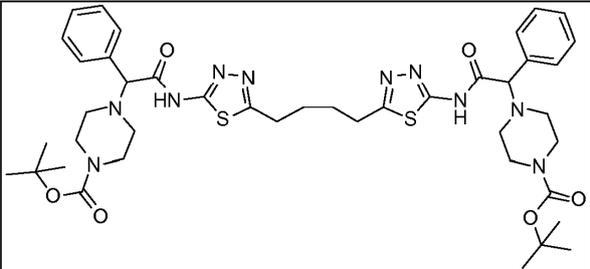
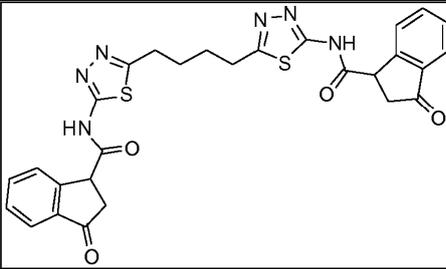
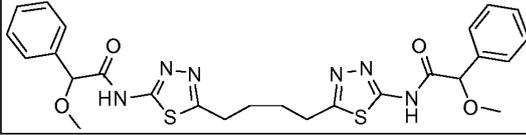
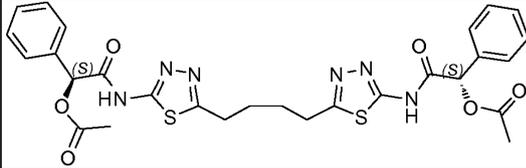
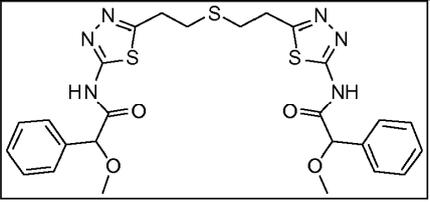
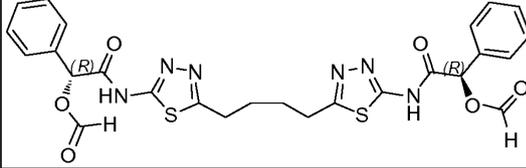
26			5.6	0.70
27			>50	0.47
28			>50	1.0
29			0.56	4.1
30			1.2	2.5
31			>50	4.3
32			7.0	11

33			13	5.3
34			>50	>50
35			18	3.8
36		0.04	0.22	0.16
37			>50	>50
38			>50	3.2
39			26	4.5

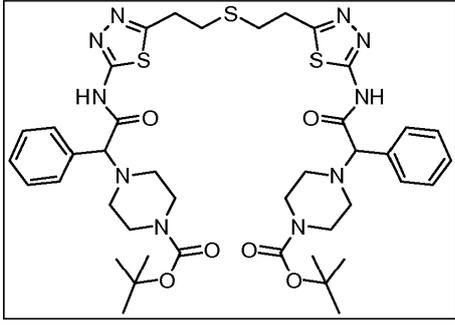
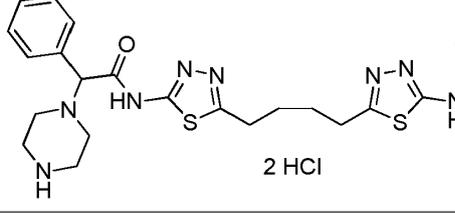
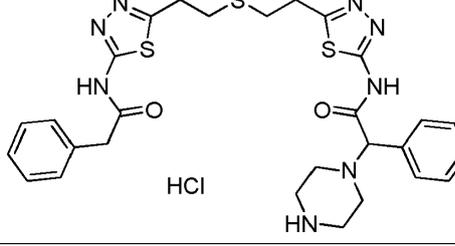
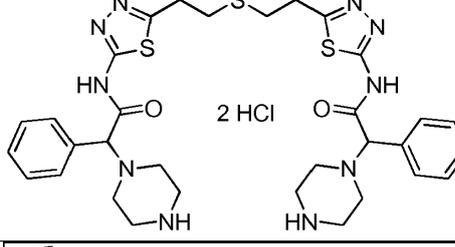
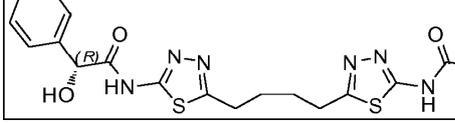
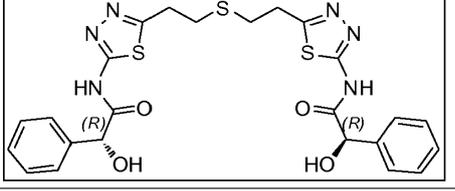
40			3.7	0.56
41			7.9	33
42			>50	>50
43			2.3	>50
44			4.9	2.6
45			>50	>50
46			>50	16
47			8.3	35
48			>50	0.42

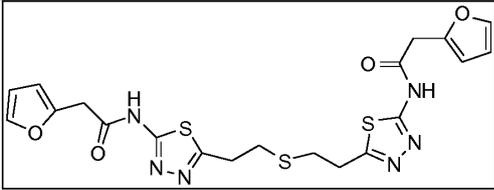
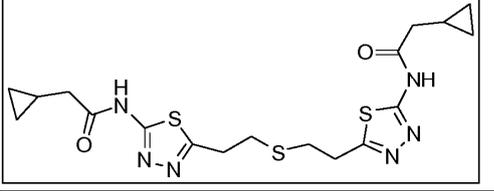
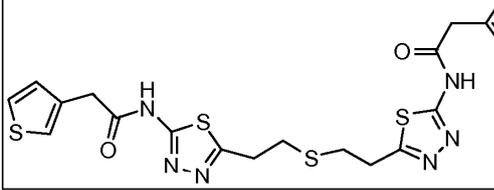
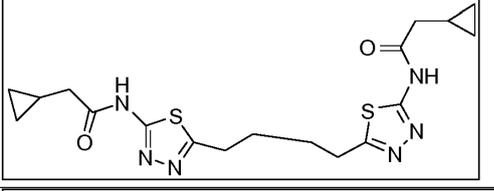
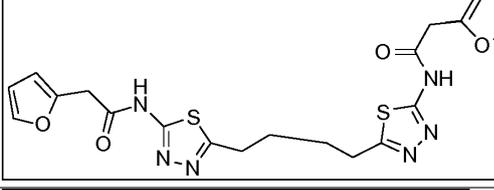
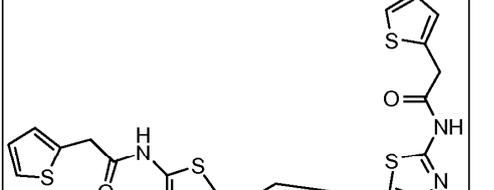
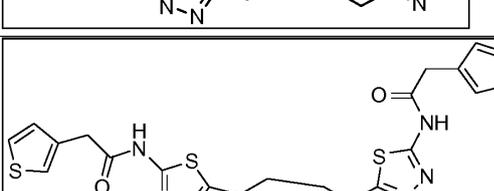
49				36	17
50				2.5	8.2
51				1.2	1.3
52				8.3	30
53				>50	34
54				9.2	1.6

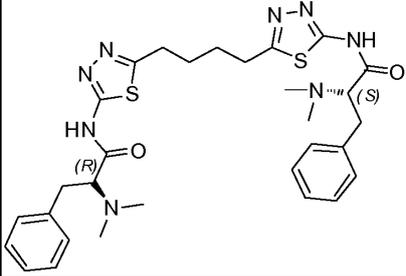
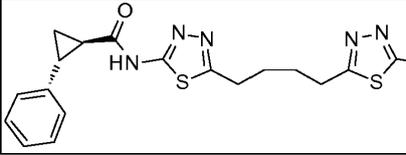
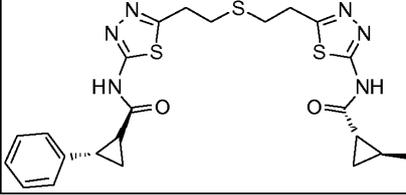
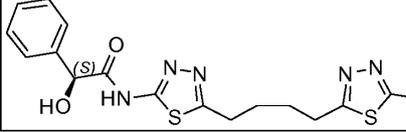
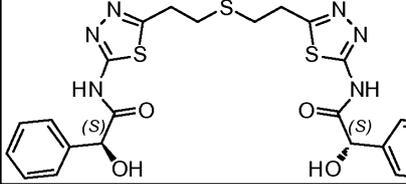
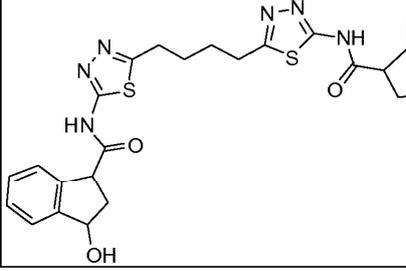
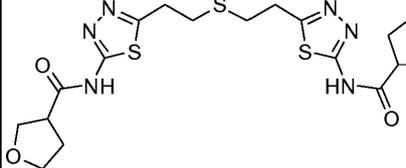
55			>50	3.9
56			>50	
57			40	
58			>50	3.7
59			>50	
60			24	14
61			>50	

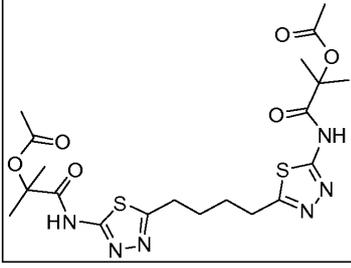
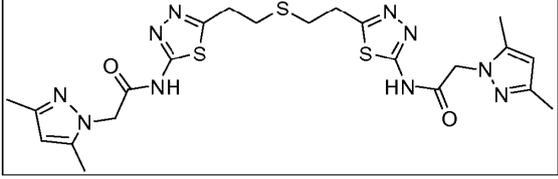
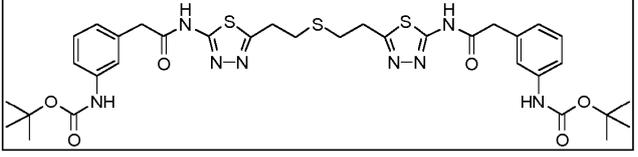
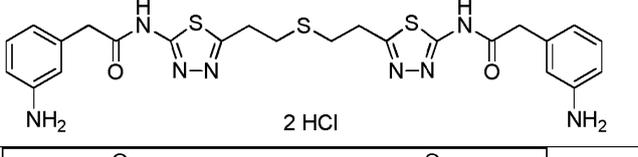
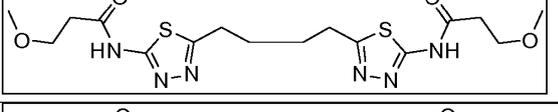
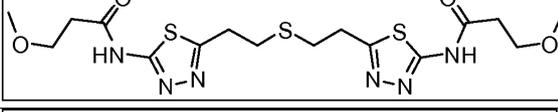
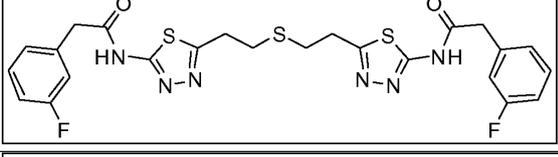
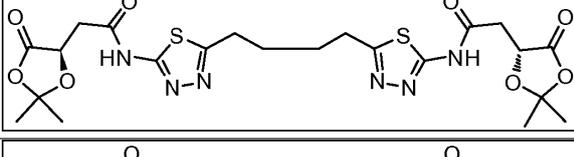
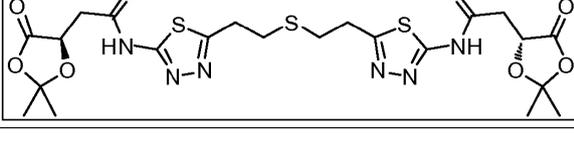
62			>50	19
63			25	2.6
64			1.3	0.23
65			1.3	0.52
66			20	
67			3.0	1.8
68			4.9	0.34

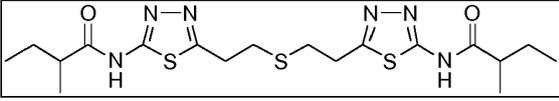
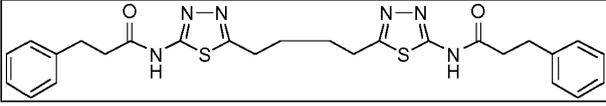
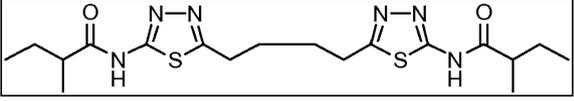
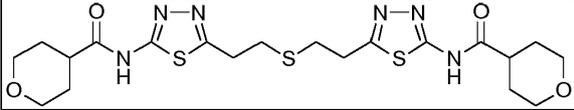
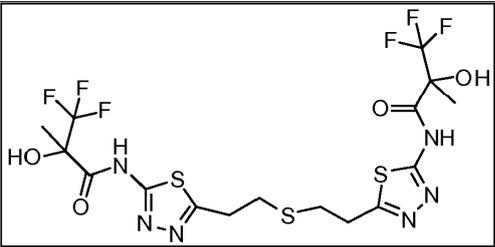
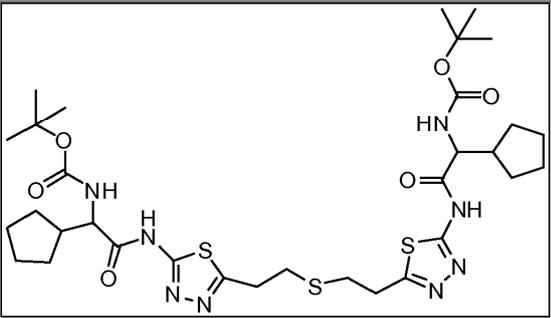
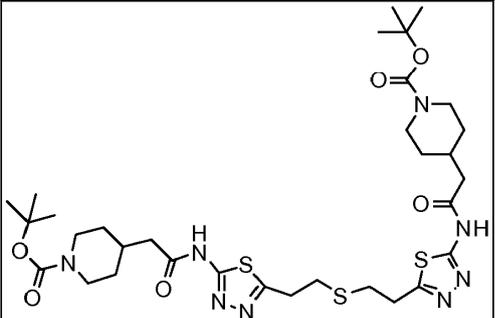
69			0.69	0.33
70			3.4	3.4
71			>50	6.9
72			0.59	0.47
73			>50	
74			>50	
75			>50	

76			>50	
77			6.1	34
78			0.84	10
79			2.0	20
80			1.8	1.3
81			10	7.6

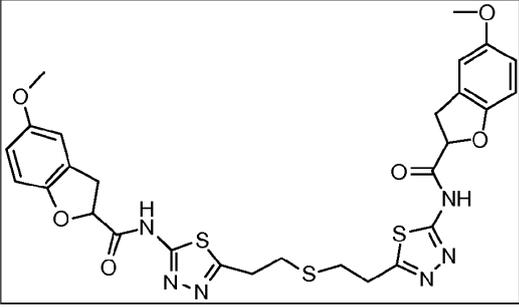
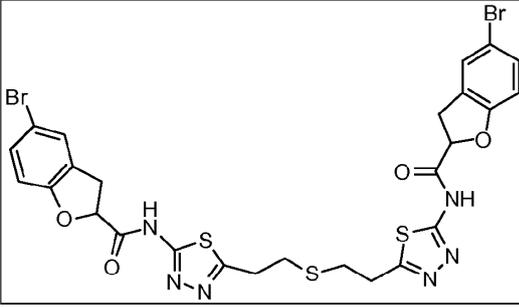
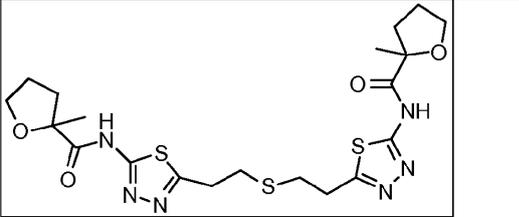
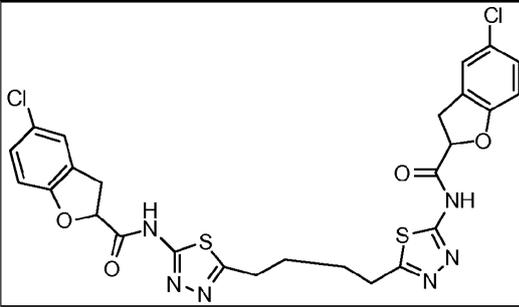
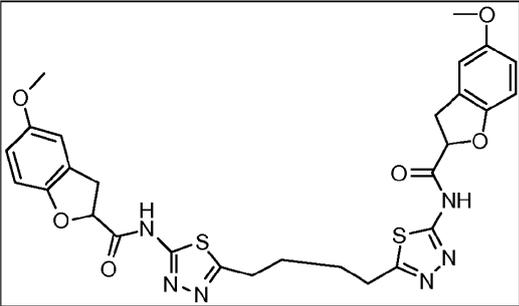
82				0.80	1.3
83				3.9	1.4
84				0.23	0.89
85				1.5	1.8
86				0.32	0.52
87				0.18	0.06
88				0.20	0.12

89				>20	
90				>20	
91				>20	
92		0.14	0.38	0.47	
93			0.90	2.0	
94			0.28	0.47	
95			2.9	45	

96			>20	
97			0.56	17
98			>20	3.9
99	 2 HCl		2.7	1.0
100			8.1	9.0
101			24	17
102			0.24	1.4
103			19	>50
104			>20	

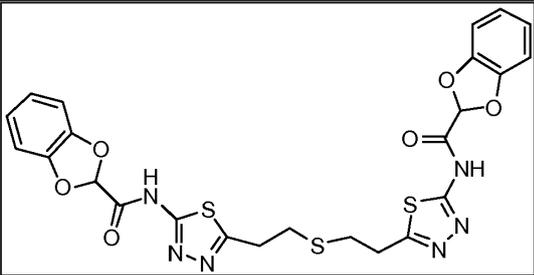
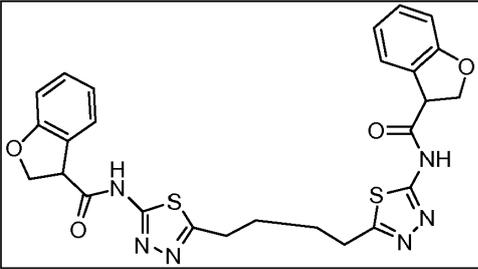
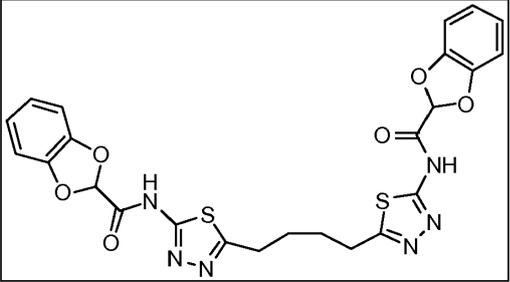
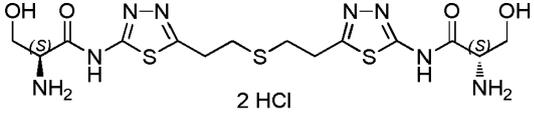
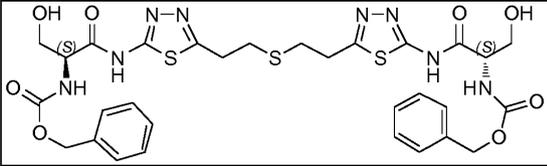
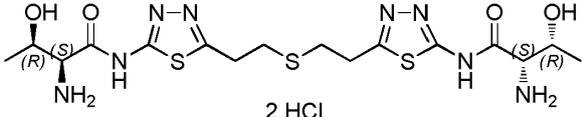
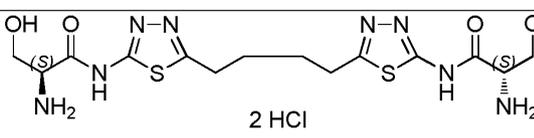
105			9.9	119
106			>20	
107			4.3	1.2
108			>20	
109			>20	
110			>20	
111			0.95	0.88

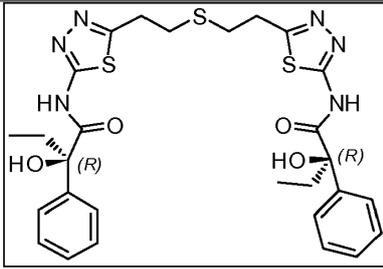
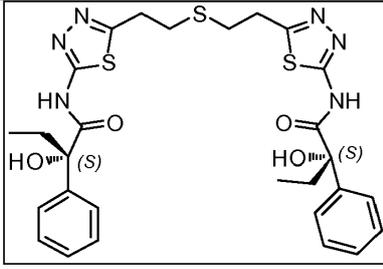
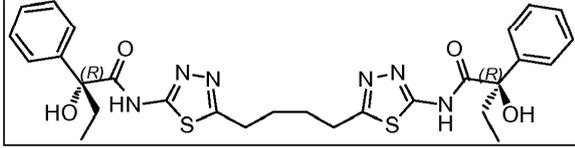
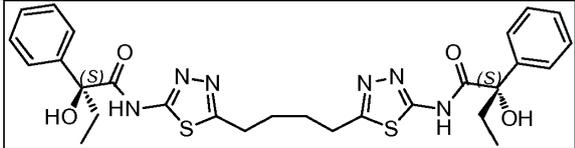
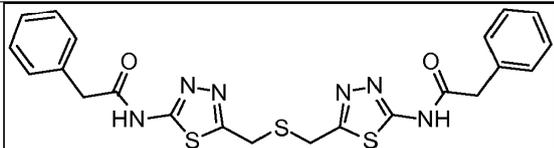
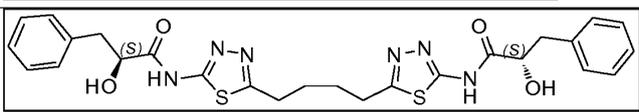
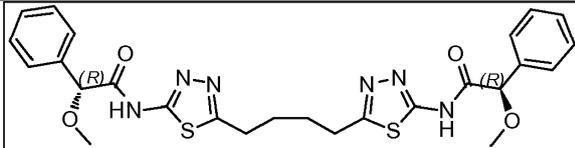
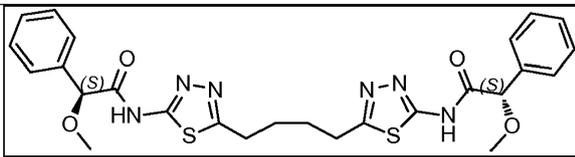
112				0.51	0.89
113				>20	
114				0.60	0.56
115				0.62	1.1
116				0.24	0.72

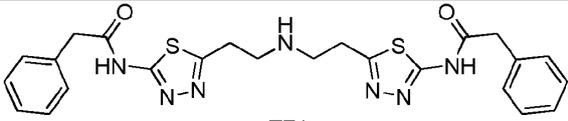
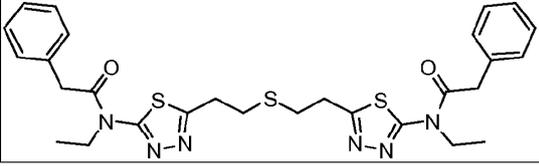
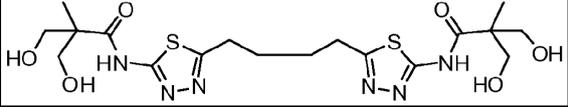
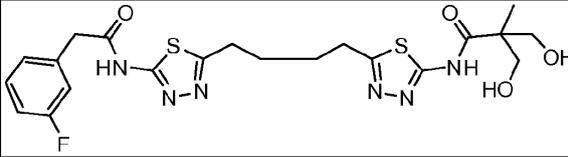
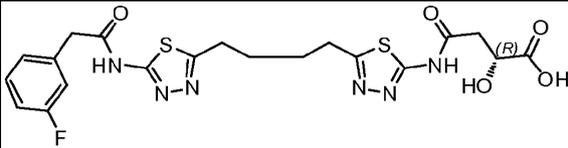
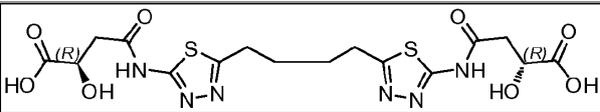
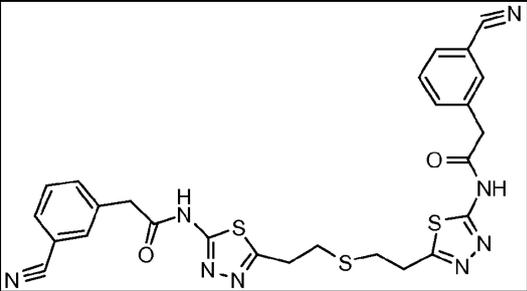
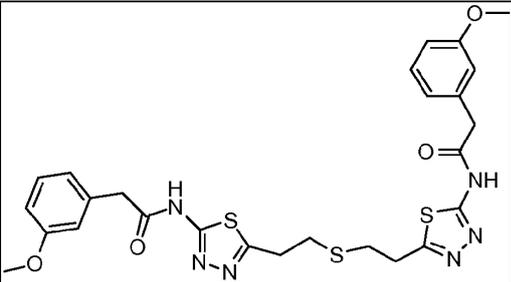
117				2.4	6.2
118				5.0	36
119				>20	13
120				1.8	38
121				1.7	3.5

122				3.5	43
123				12	6.6
124				>20	
125				>20	
126				5.8	12
127				1.8	0.45

128			32	>50
129	<p>2 HCO<sub>2</sub>H</p>		>20	>50
130	<p>2 TFA</p>		>20	
131	<p>2 TFA</p>		19	
132	<p>2 HCl</p>		>20	
133			0.51	0.15

134			14	28
135			0.30	0.49
136			7.0	4.7
137	 2 HCl		>20	
138			0.75	2.7
139	 2 HCl		>20	
140	 2 HCl		3.4	>50

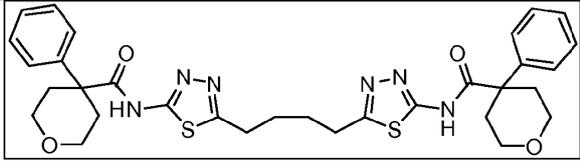
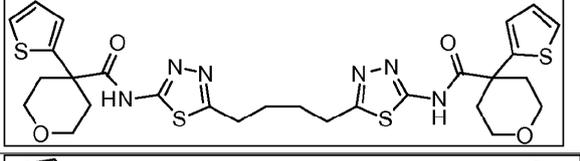
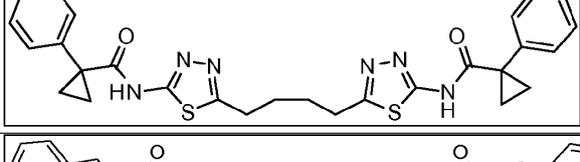
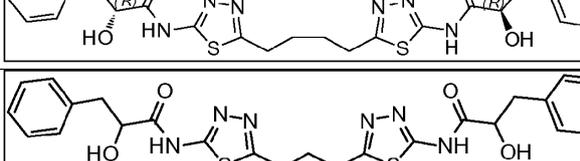
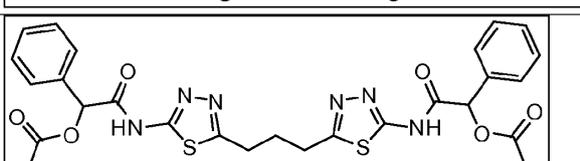
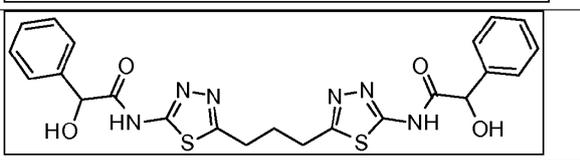
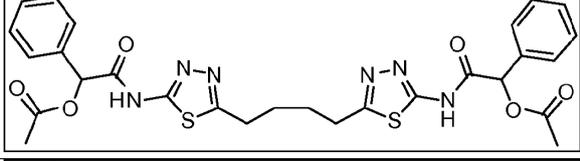
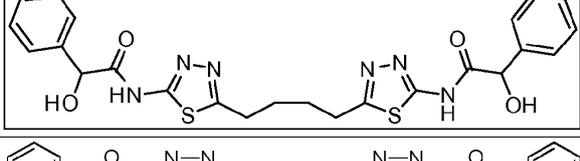
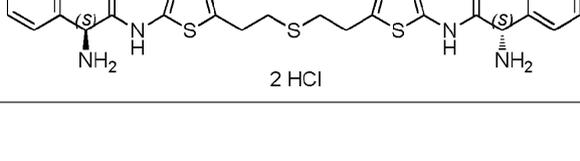
141			1.7	4.3
142			>20	
143			0.57	2.2
144			>20	
145			>20	
146			0.43	0.46
147			0.62	0.37
148			0.59	0.39

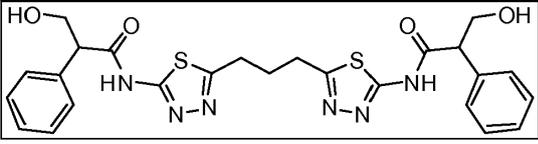
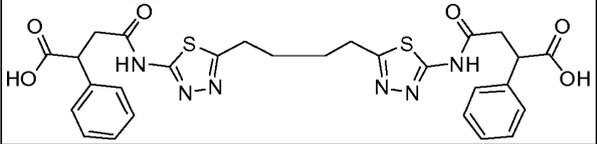
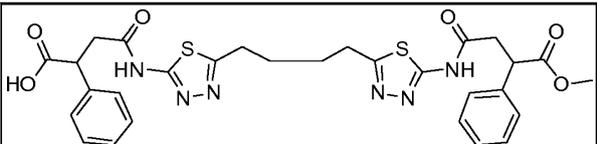
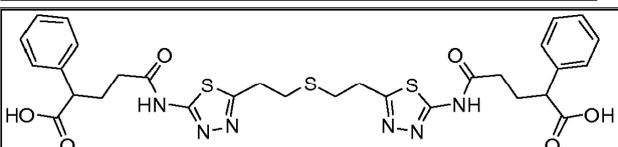
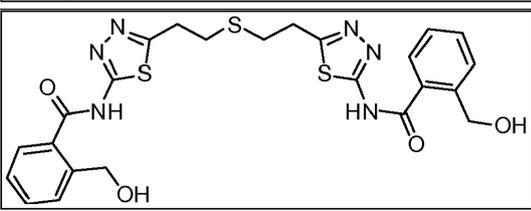
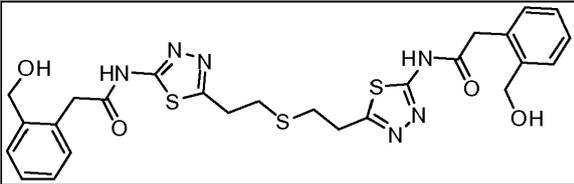
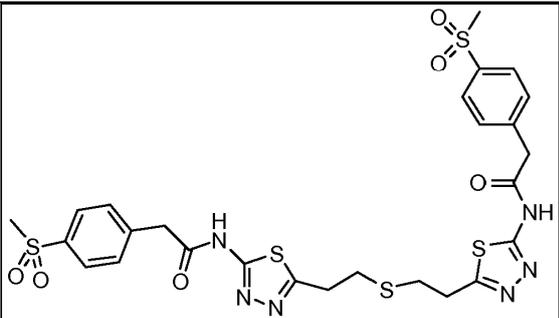
149	 <p style="text-align: center;">TFA</p>		15	
150			>20	
151			14	>50
152			0.73	1.1
153			1.0	>50
154			19	>50
155			0.27	1.9
156			0.12	0.63

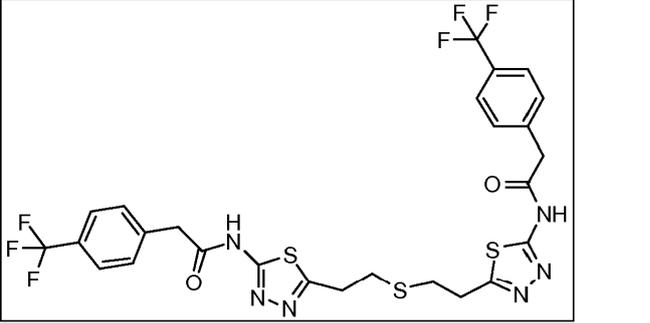
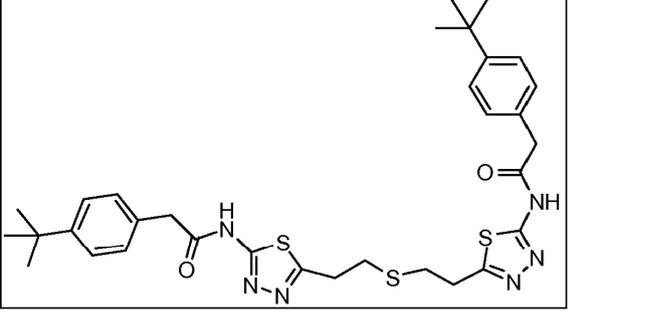
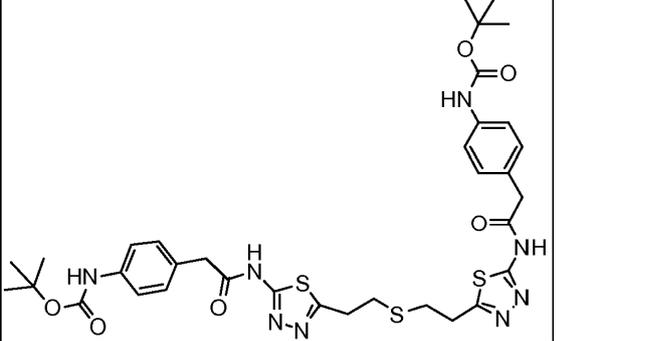
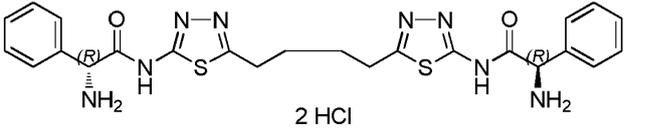
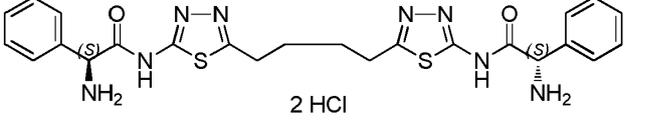
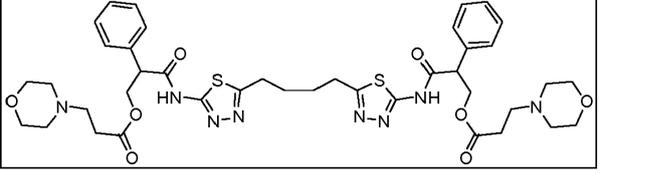
157				0.34	0.18
158				0.22	8.1
159				0.11	0.05
160				0.16	>50

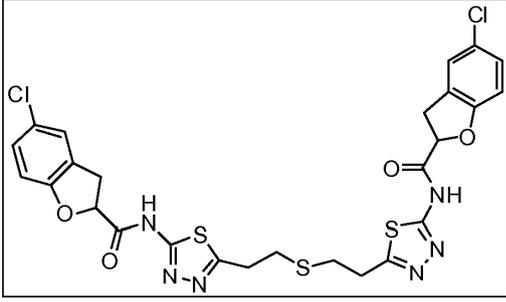
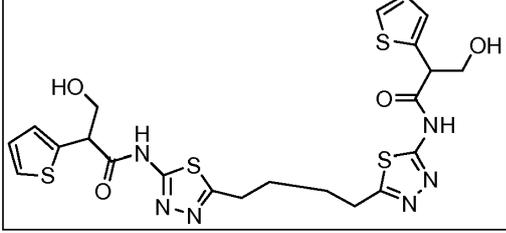
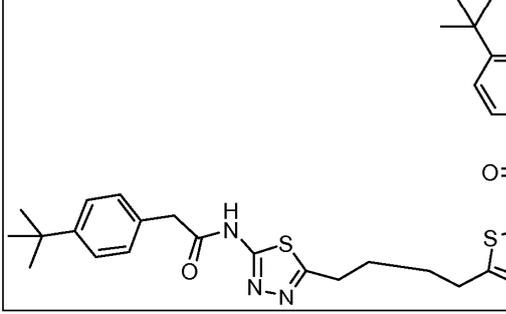
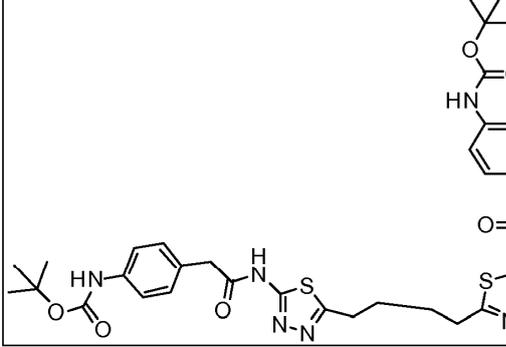
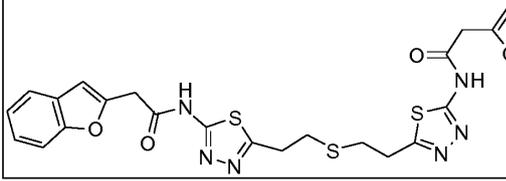
161				0.15	1.4
162				0.23	0.15
163				0.13	>50
164				0.24	0.13
165				0.51	33

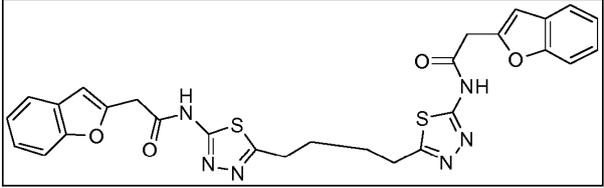
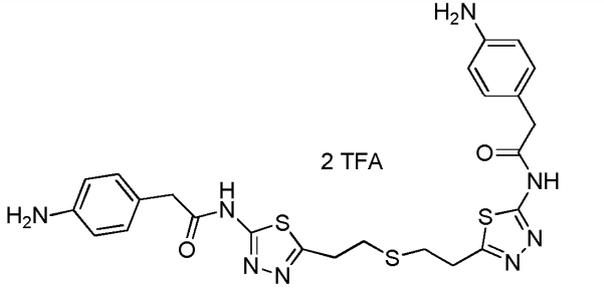
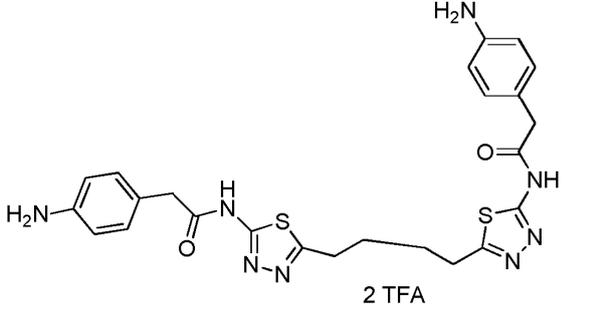
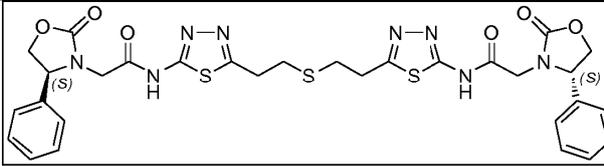
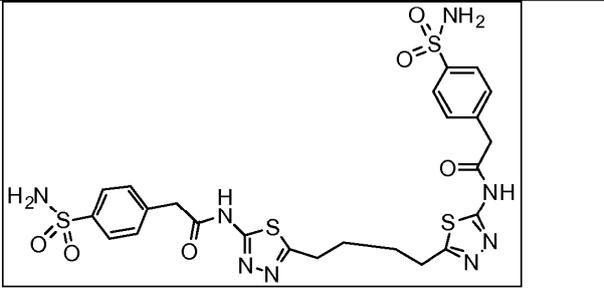
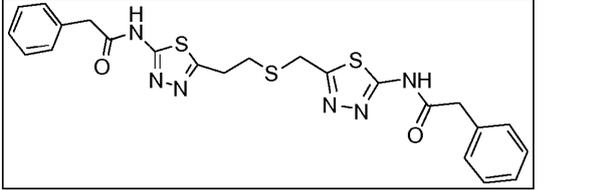
ES 2 761 866 T3

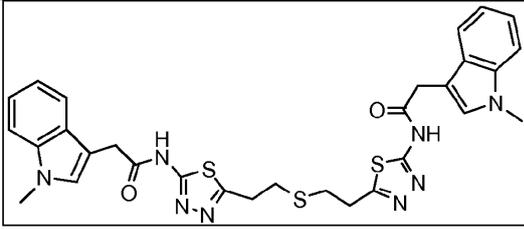
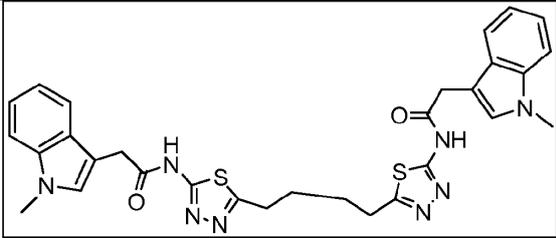
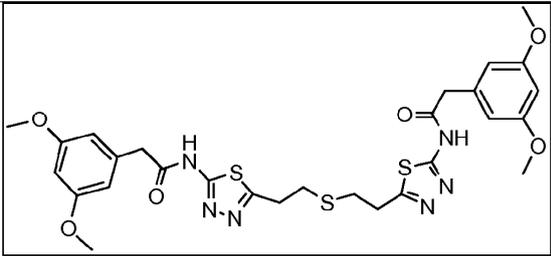
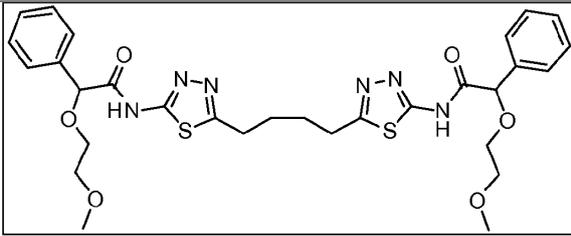
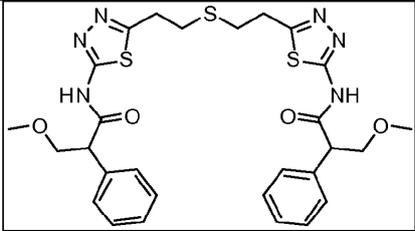
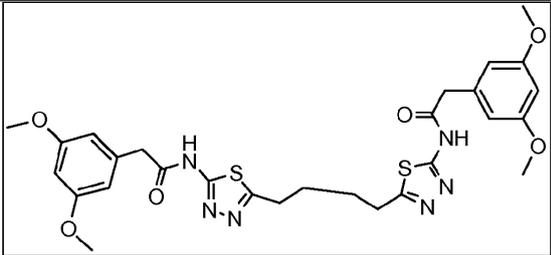
166			7.4	6.8
167			11	34
168			1.3	>50
169			0.71	3.4
170			7.4	9.3
171			>20	
172			1.7	3.7
173			24	0.76
174			0.29	0.44
175			6.3	23

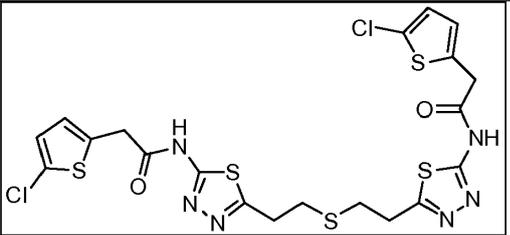
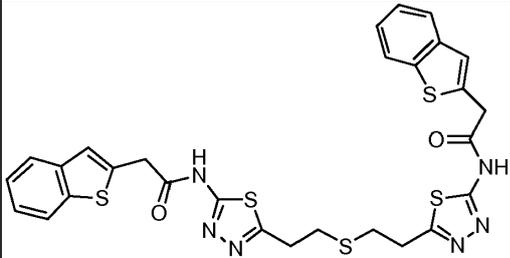
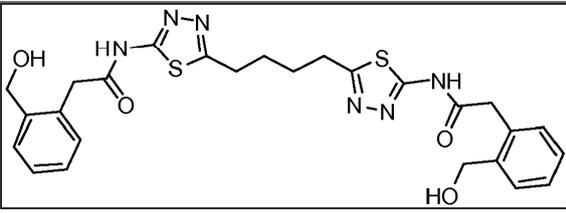
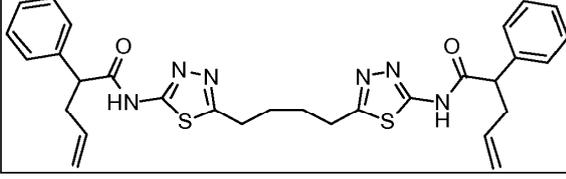
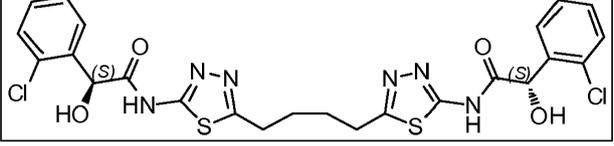
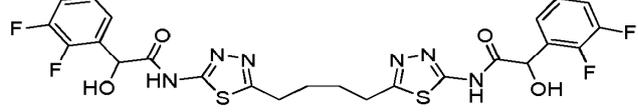
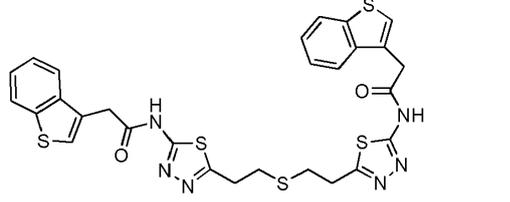
176			0.57	1.5
177			1.1	>50
178			1.5	>50
179			3.1	>50
180			8.8	>50
181			0.33	30
182			0.58	>50

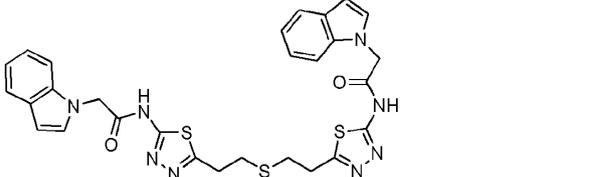
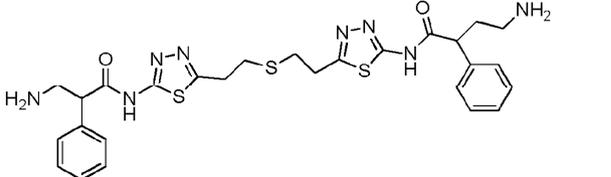
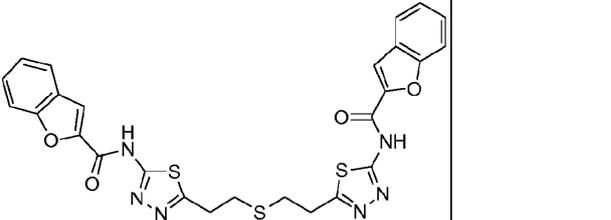
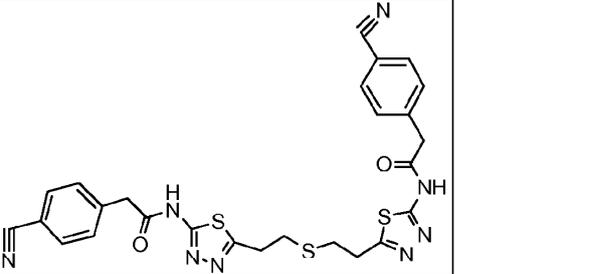
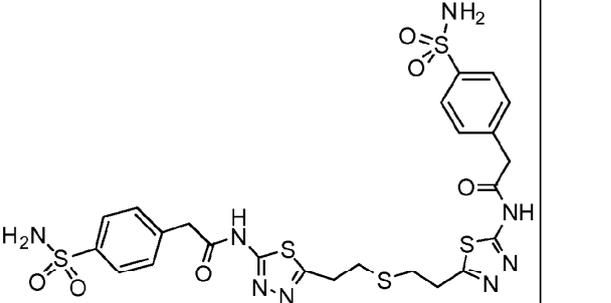
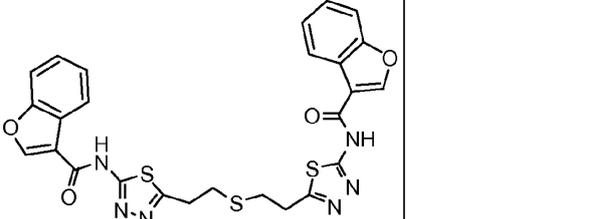
183			>20	
184			>20	
185			>20	0.09
186	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>		3.1	13
187	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>		2.8	21
188			2.0	0.46

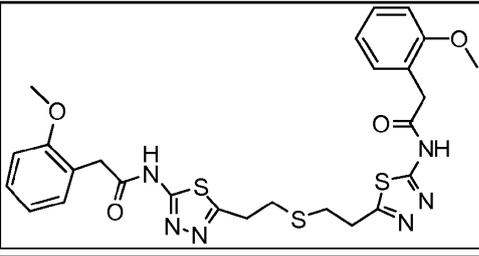
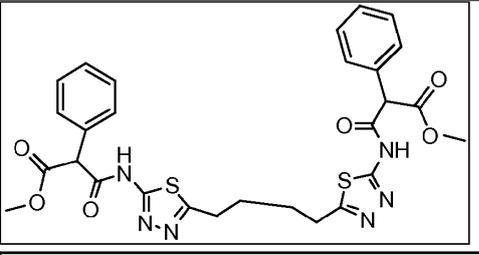
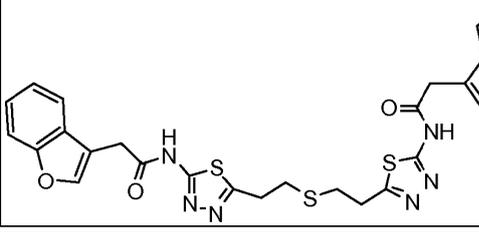
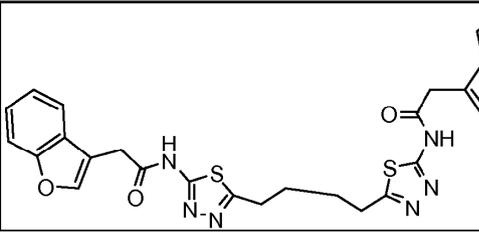
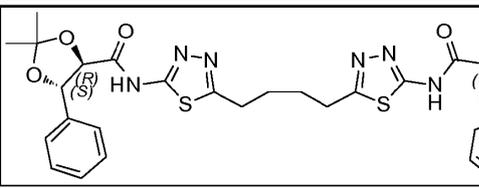
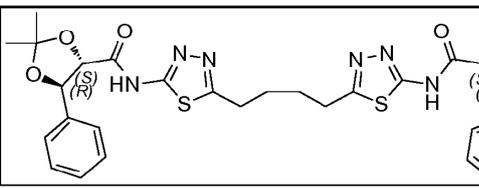
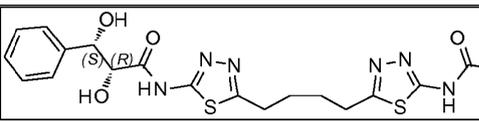
189			4.4	
190			0.25	0.49
191			>20	
192			>20	0.03
193			3.4	

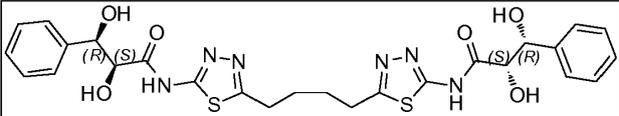
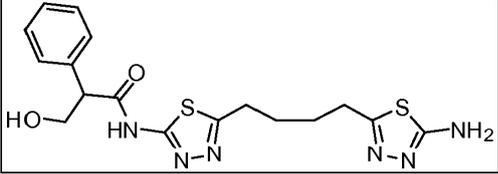
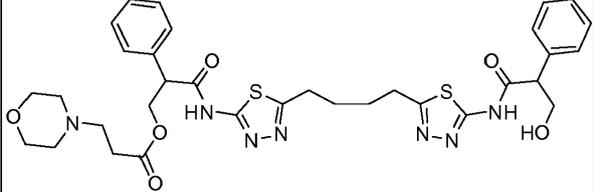
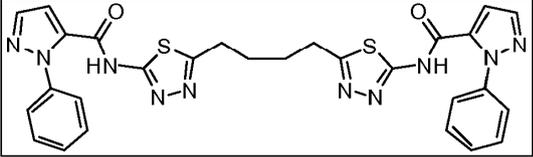
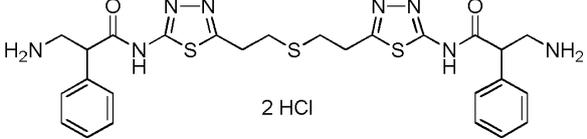
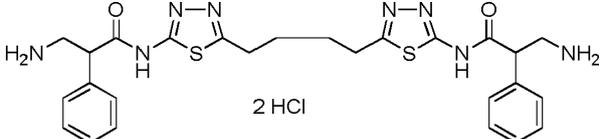
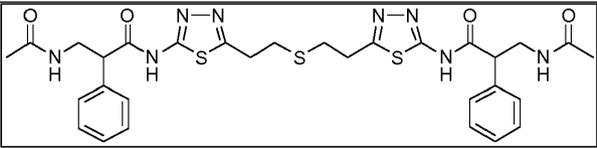
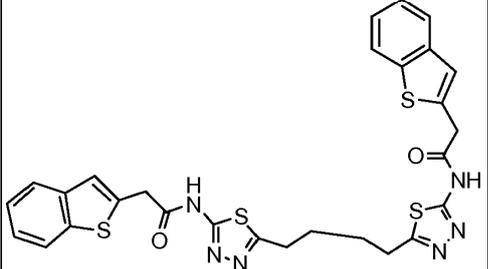
194			10	
195			0.30	1.3
196			0.19	0.61
197			6.9	
198			0.18	>50
199			0.12	0.17

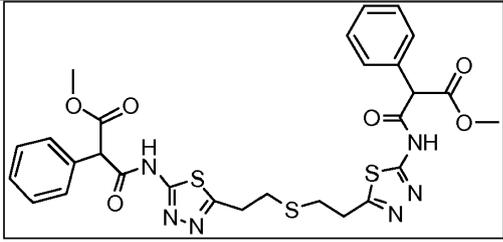
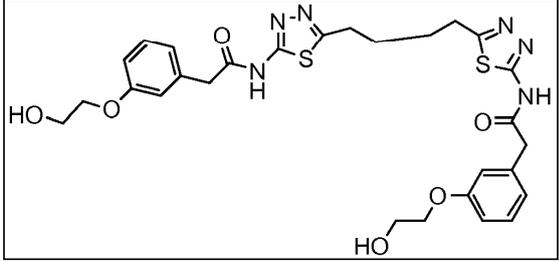
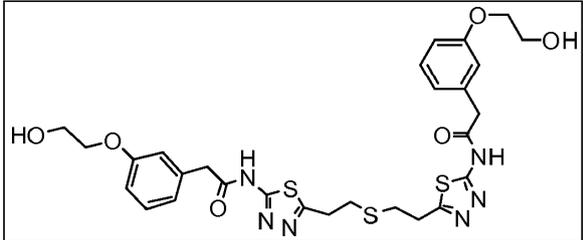
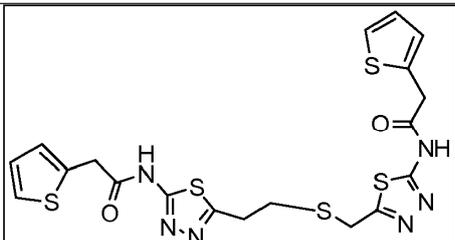
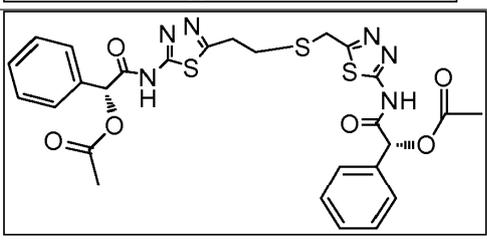
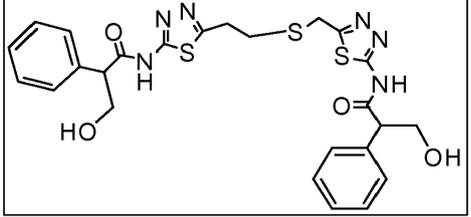
200				0.61	
201				2.7	
202				0.18	0.14
203				1.7	1.7
204				0.92	2.4
205				0.38	4.1

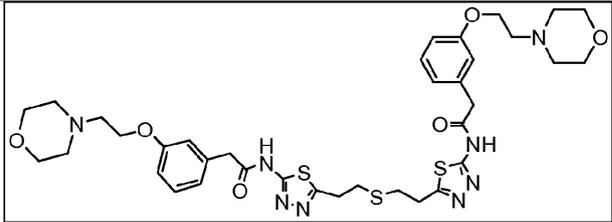
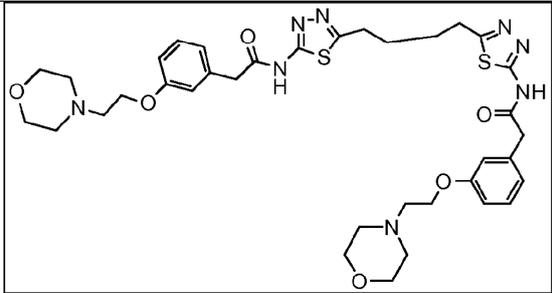
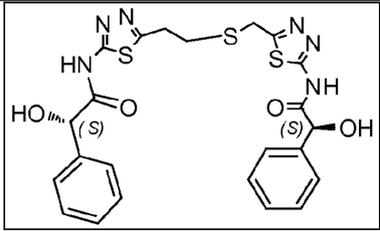
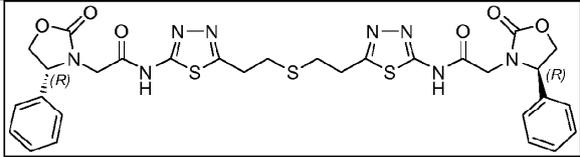
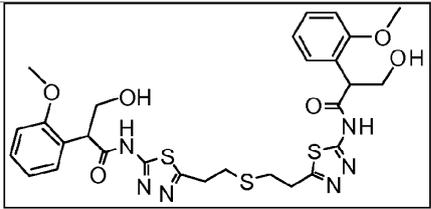
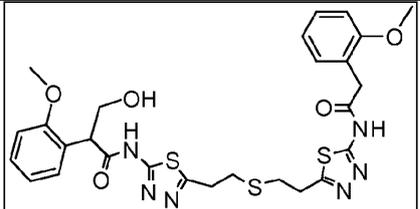
206				>20	
207				13	
208				0.17	9.0
209				>20	22
210				0.38	0.42
211				1.2	1.0
212				>20	

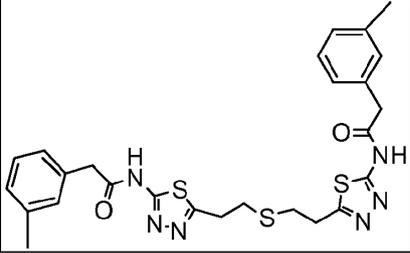
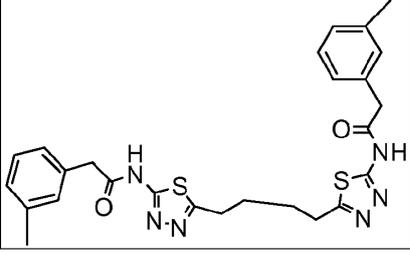
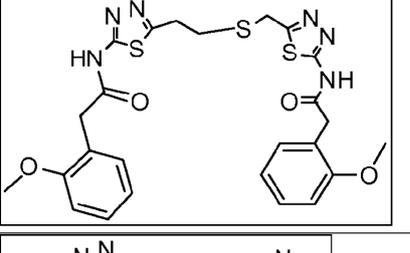
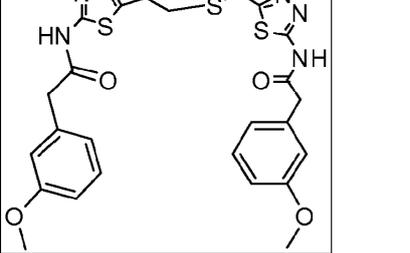
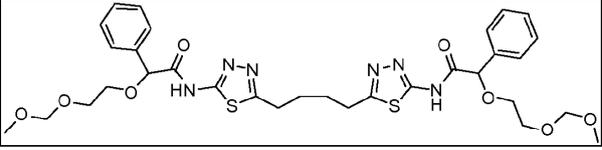
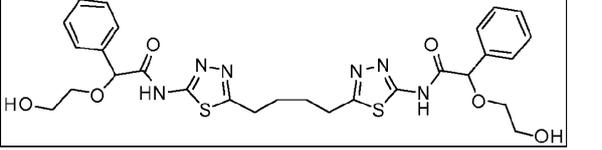
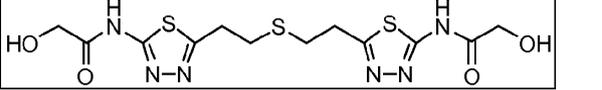
213			2.5	4.4
214			0.82	1.2
215			16	
216			0.89	>50
217			0.24	>50
218			>20	

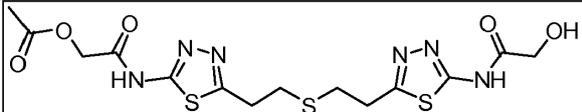
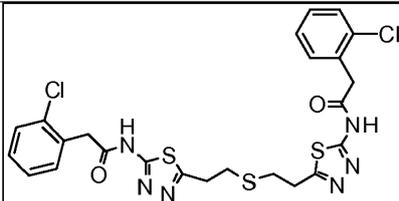
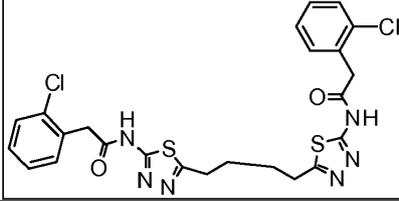
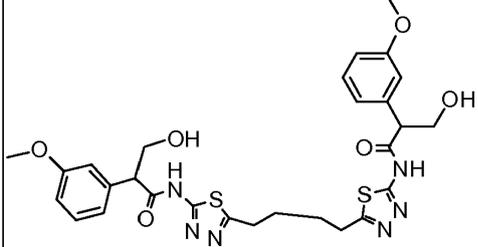
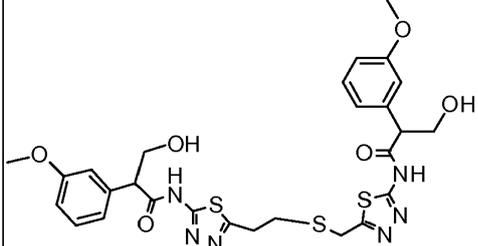
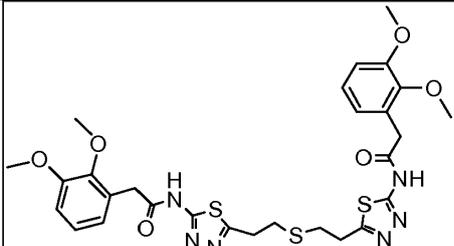
219			0.17	0.57
220			1.6	0.31
221			>20	
222			>20	
223			>20	
224			>20	
225			>20	

226		2.3	>50
227		9.9	3.3
228		0.57	0.13
229		3.9	
230		12	
231		7.4	
232		9.8	
233		15	

234			2.0	2.5
235			0.11	0.21
236			0.20	1.4
237			0.20	0.25
238			13	
239			0.30	0.30

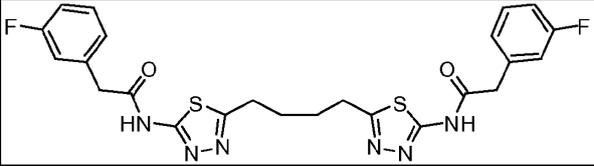
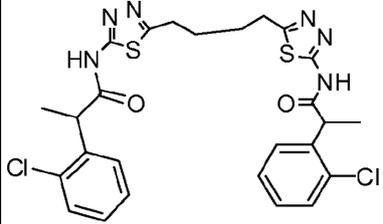
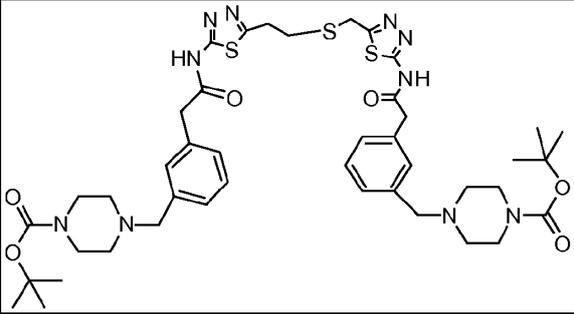
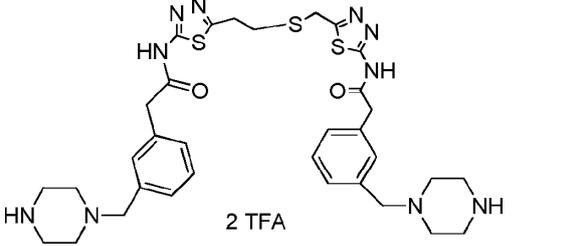
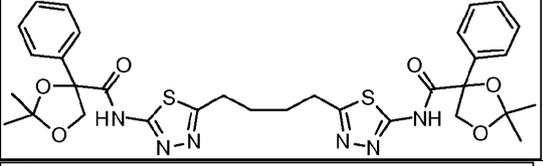
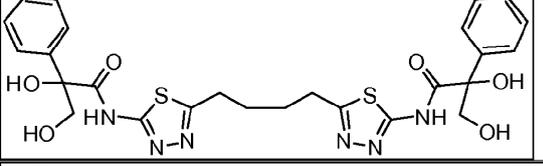
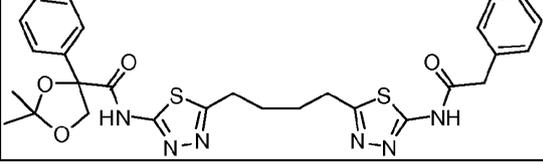
240		0.54	1.3
241		0.38	0.87
242		0.36	0.22
243		2.7	33
244		0.84	1.7
245		0.52	2.5
246		0.40	1.6

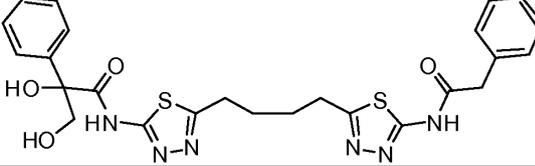
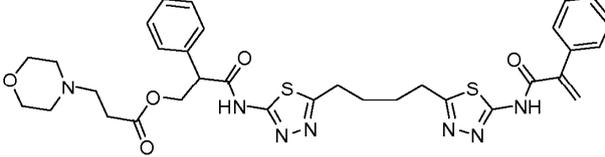
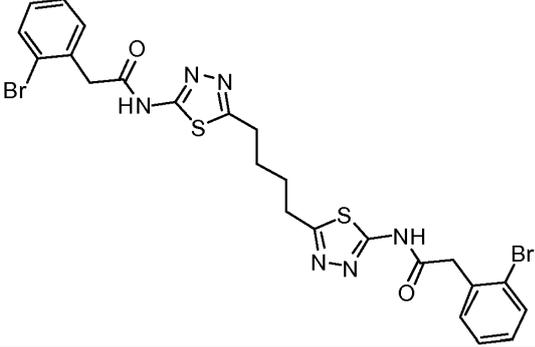
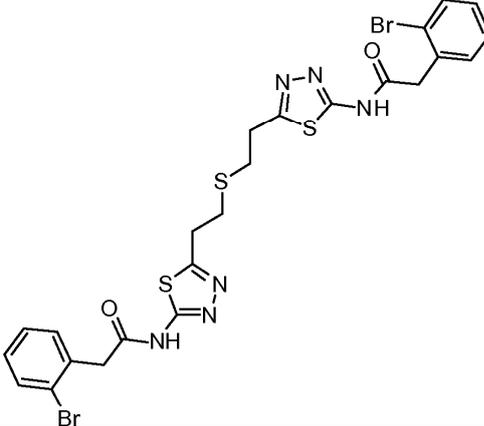
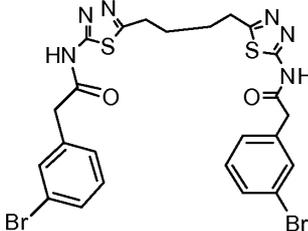
247				0.19	0.83
248				2.3	
249				0.12	0.16
250				0.12	0.14
251				2.8	2.8
252				1.2	6.3
253				21	

254				>20	
255				0.38	
256				0.11	
257				0.12	0.073
258				0.19	0.18
259				0.23	0.57

260				0.15	0.084
261				0.70	2.6
262				0.36	3.1
263				0.32	3.9
264				0.072	0.01
265				0.27	0.31
266				2.2	>50

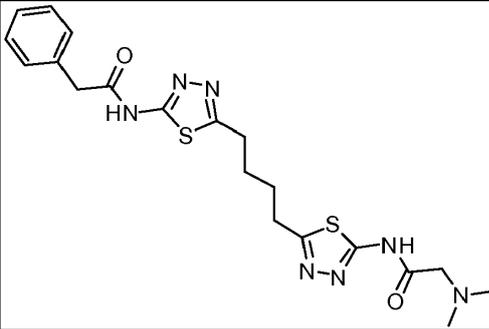
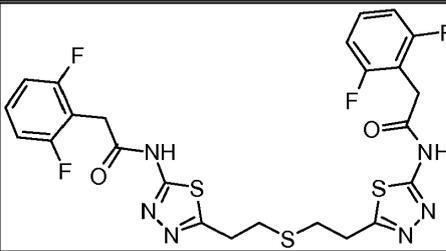
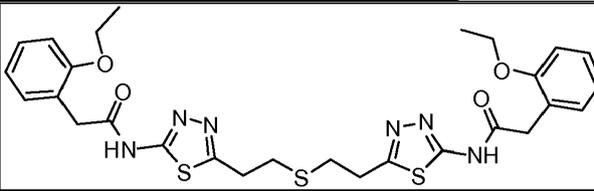
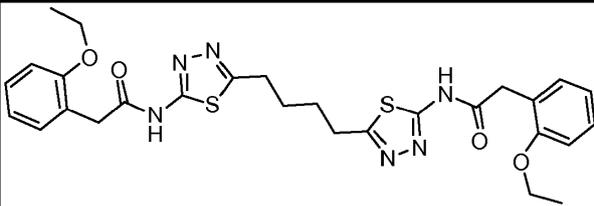
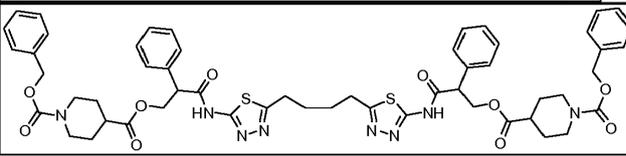
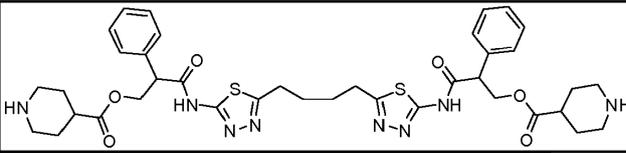
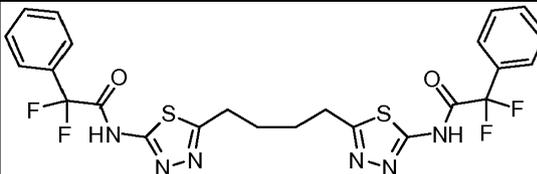
267			0.61	0.64	
268			0.60	5.4	
269			0.26	0.52	
270			>5	7.4	0.85
271			0.10	0.63	
272			>20		

273			0.14	0.07
274			0.75	0.68
275		0.15	2.2	0.34
276			1.5	56
277			>20	
278			0.38	0.16
279			0.68	7.0

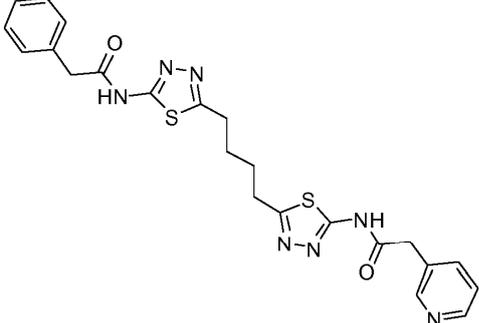
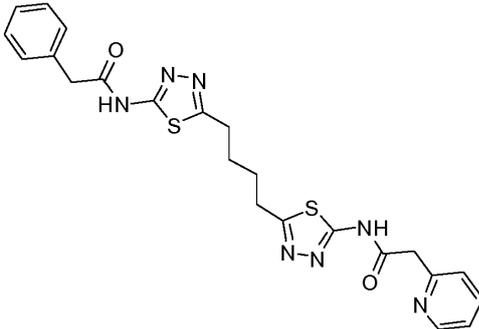
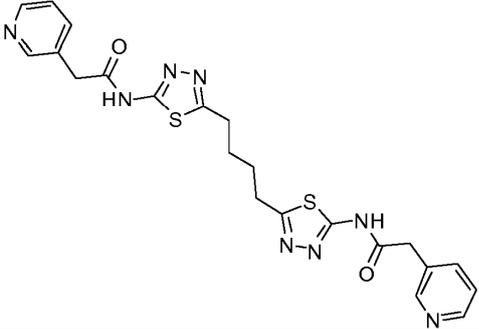
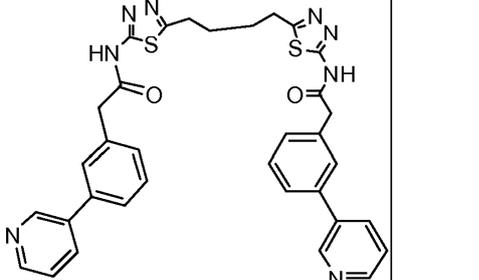
280			0.29	0.23
281			0.74	0.66
282			0.082	0.37
283			0.66	0.74
284			0.05	>20

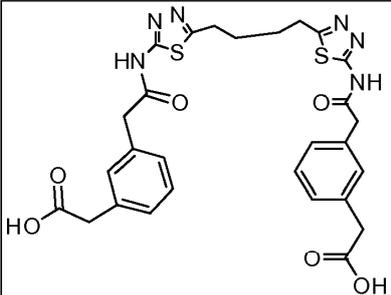
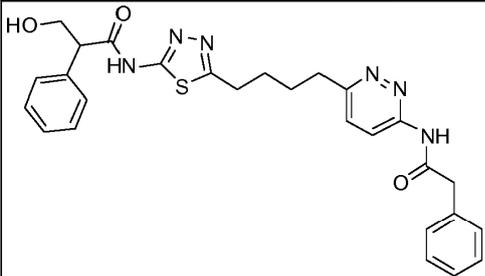
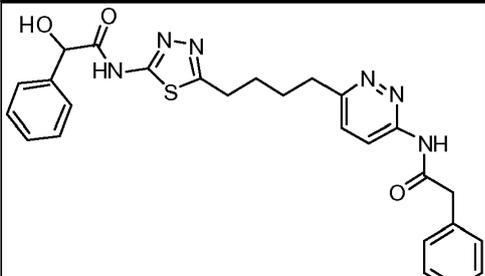
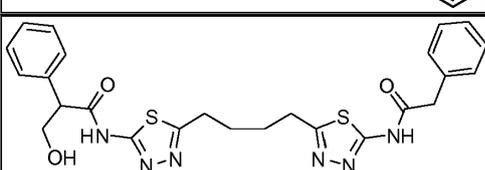
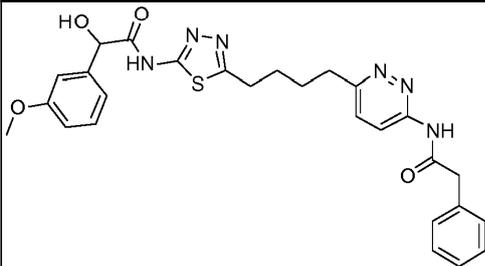
285				0.19	0.14
286				0.54	6.4
287				0.57	1.3
288		0.04		0.67	0.02 8
289				32	
290				0.80	0.79
291				1.5	1.8

292			0.12	0.01 2
293			0.24	0.04
294			0.20	1.1
295		0.01	0.057	0.039
296			0.10	0.17

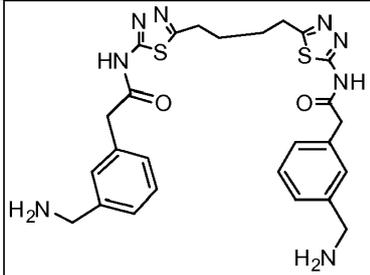
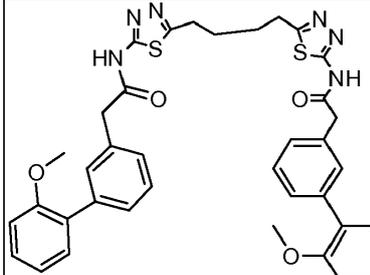
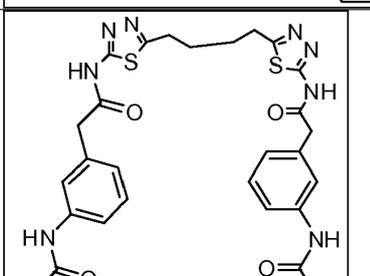
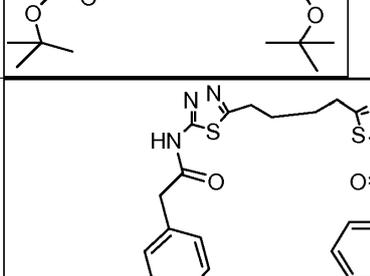
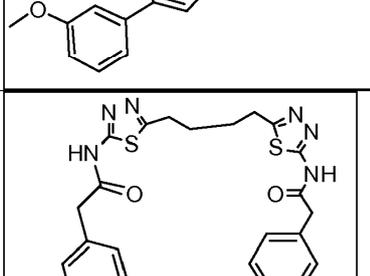
297				6.4	
298				0.73	5.1
299				0.33	
300				0.16	0.16
301				>20	0.23
302				7.0	0.87
303				>20	

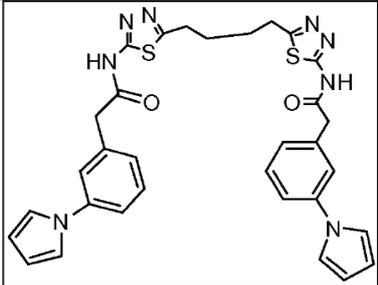
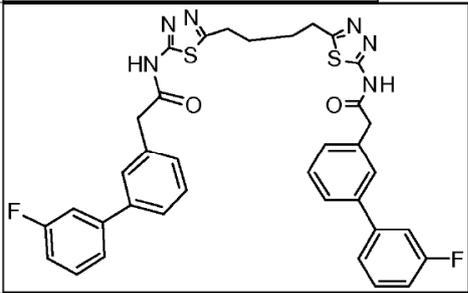
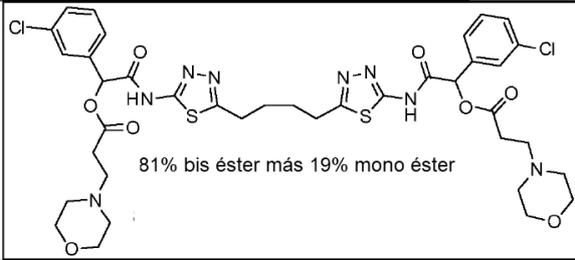
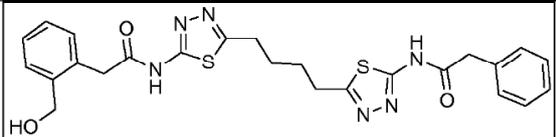
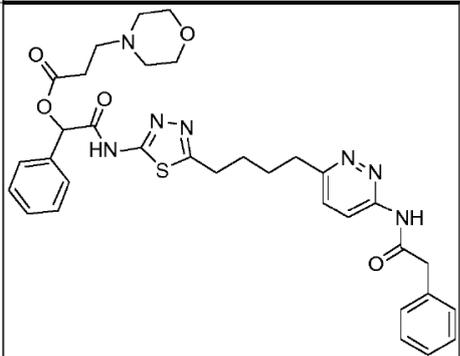
304				1.2	4.9
305				>20	102
103 8				0.080	1.5
306		0.031		0.52	0.066
307				6.4	9.3
308				0.60	1.2

309				0.11	0.18
310				0.083	0.12
311				0.20	22.
312				>20	N/D

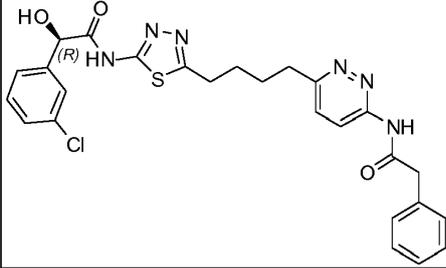
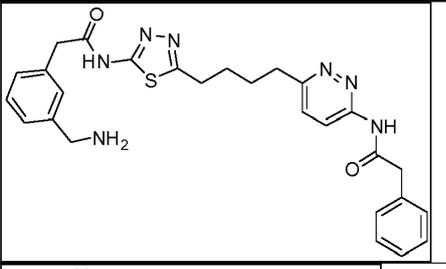
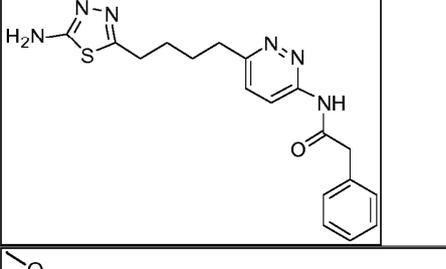
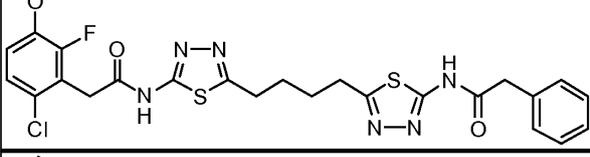
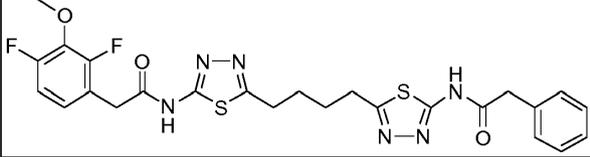
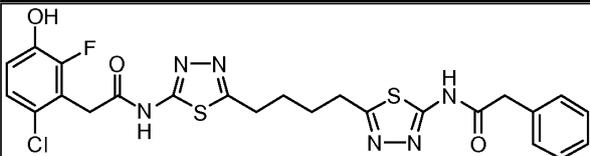
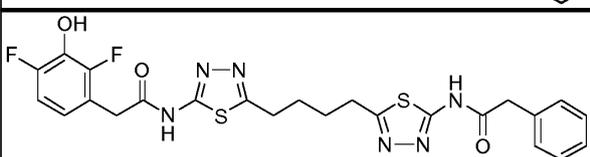
313			0.27	94
314			0.14	0.048
315		0.017	0.12	0.035
316			0.19	0.075
317		0.007	0.18	0.010

318		0.006	0.18	0.017
319		0.64	10	
320		0.40	0.19	
321		2.5	2.6	
322		2.8	3.0	
323		0.056	0.20	
324		0.011	4.6	0.10

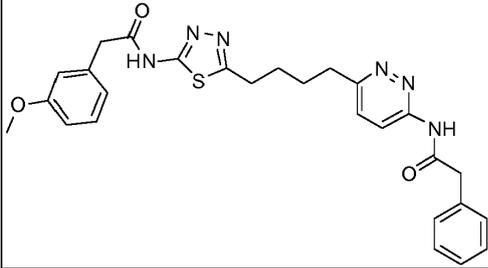
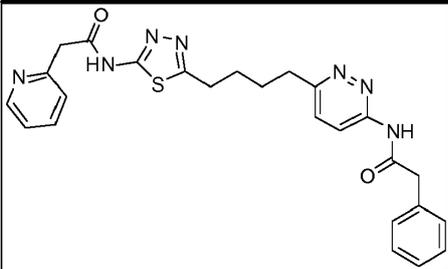
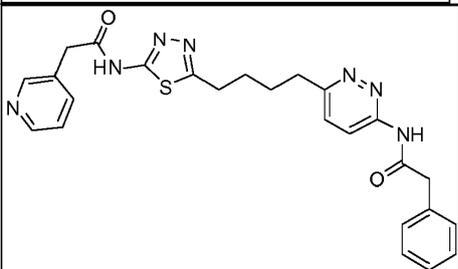
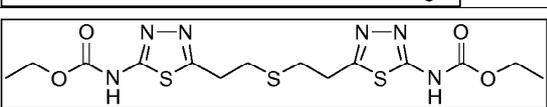
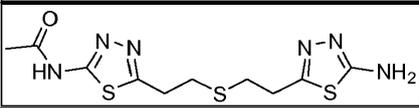
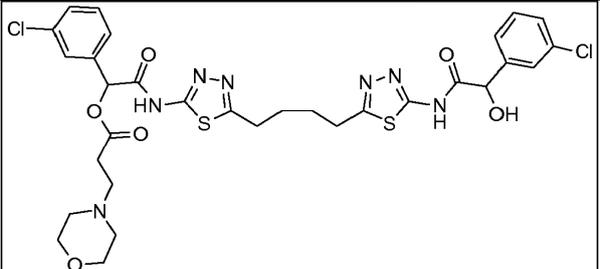
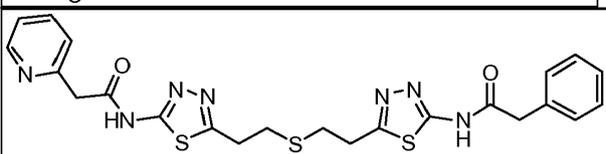
325		0.17	0.66	0.030
326			>20	N/D
327			>20	0.15
328			>20	N/D
329			0.17	0.45

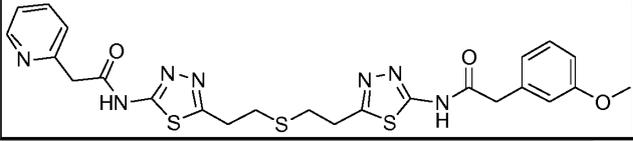
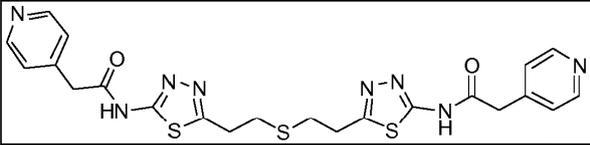
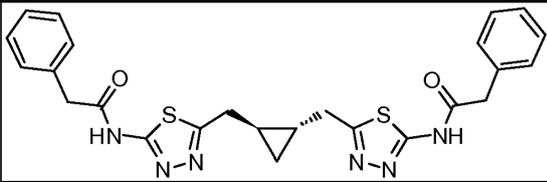
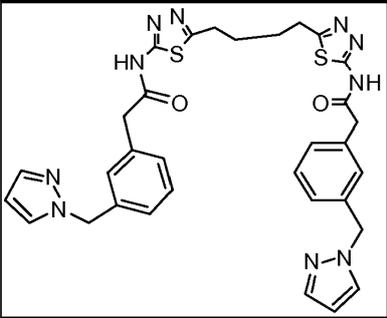
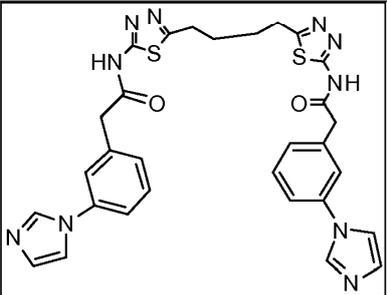
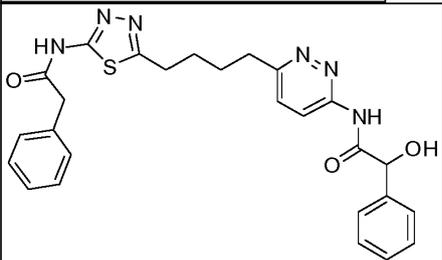
330			>20	N/D
331			>20	N/D
332	 <p>81% bis éster más 19% mono éster</p>		3.3	0.087
333			0.10	1.6
334			0.64	0.030

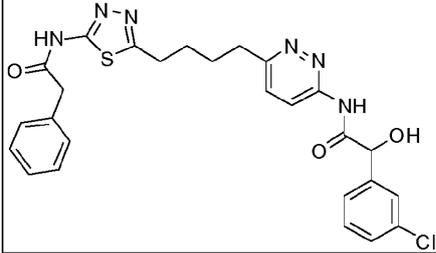
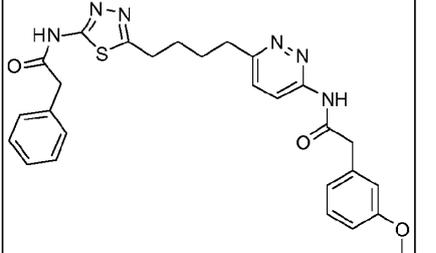
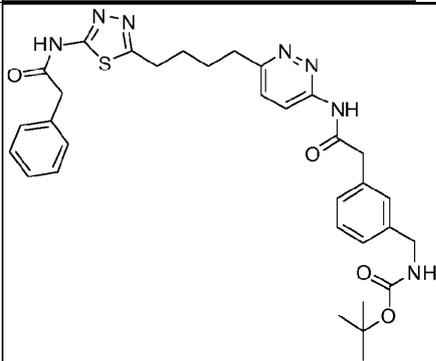
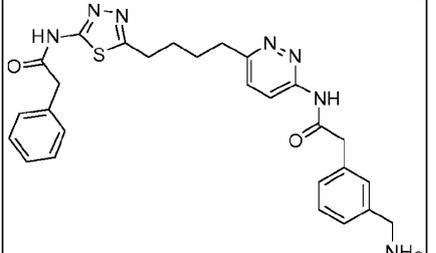
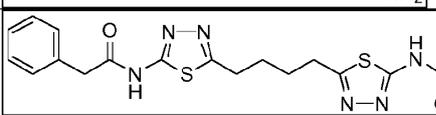
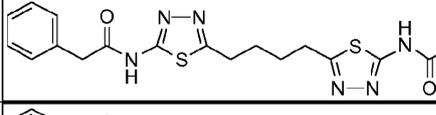
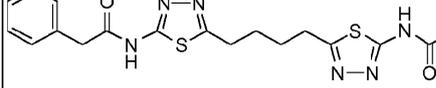
335				0.062	0.050
336				0.068	0.052
337				0.073	0.021
338				0.15	0.043
339		0.005		0.16	0.009

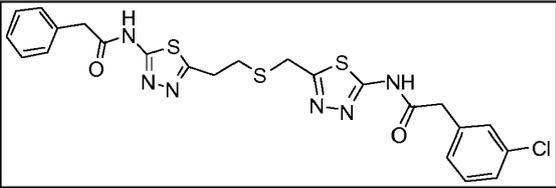
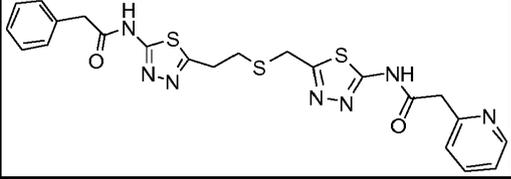
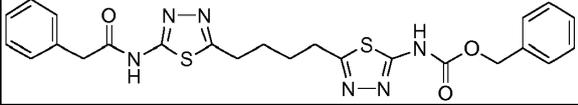
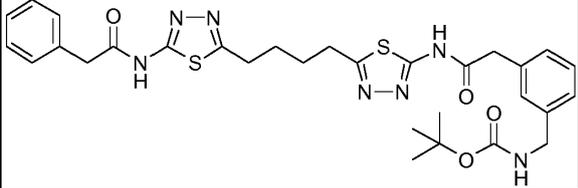
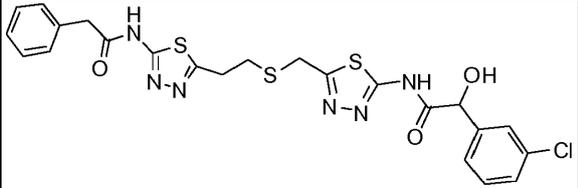
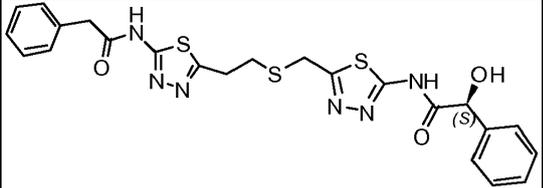
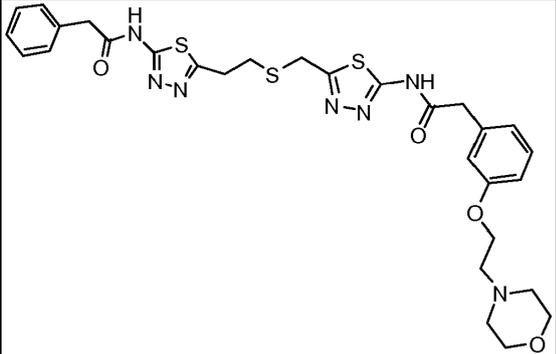
340				0.096	0.038
341			0.013	0.13	0.039
342				1.4	2.7
343				0.16	0.25
344					0.088
345				0.16	0.24
346				0.12	0.087

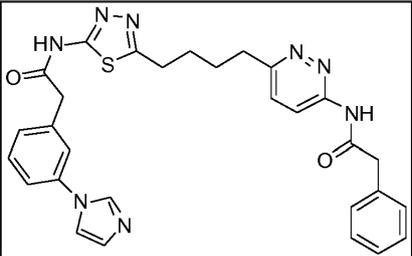
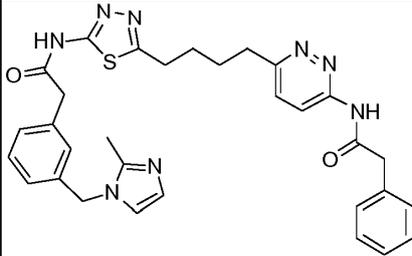
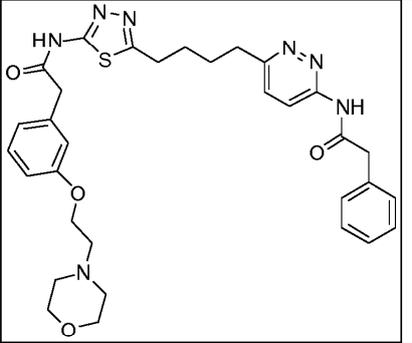
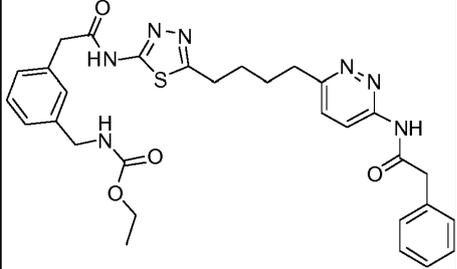
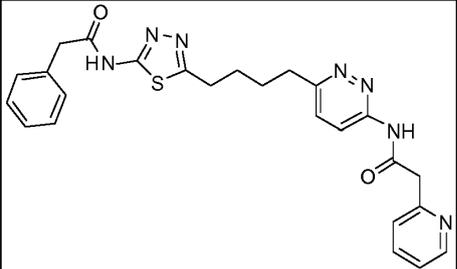
527		0.024	0.13	0.098
347			0.22	0.71
348			1.0	1.7
349			0.12	0.12
350			0.079	0.029
351			0.11	0.049
352			0.069	0.13

353				0.049	0.021
354				0.10	0.047
355				0.10	0.039
356				>20	N/D
357				>20	N/D
358				1.4	0.11
359				0.38	0.91

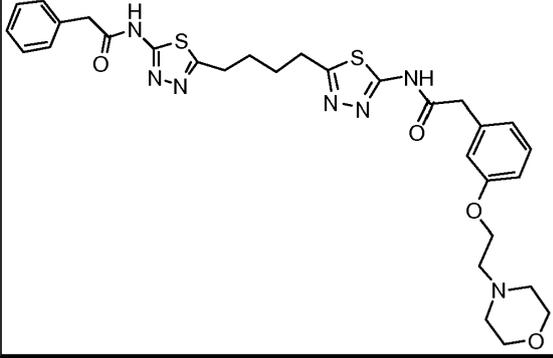
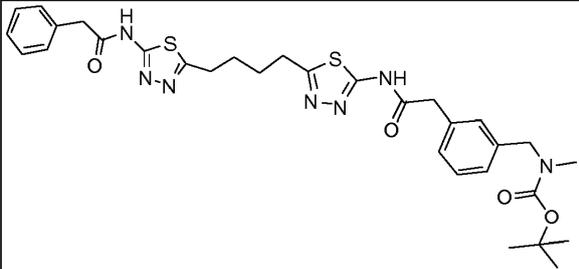
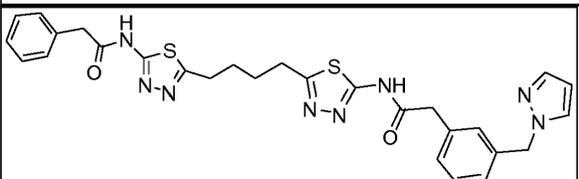
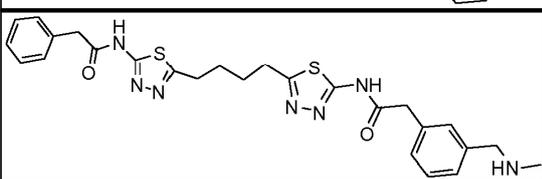
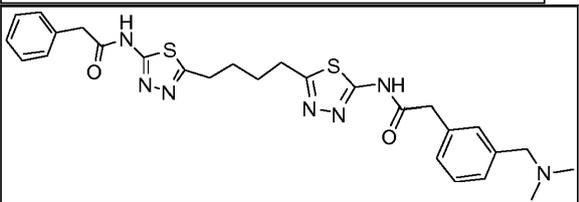
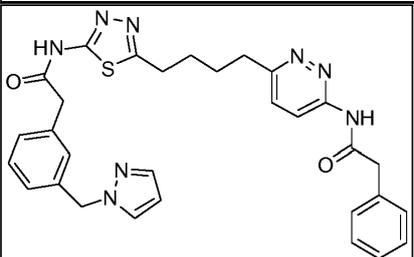
360			0.28	0.67
361			1.8	>20
103 5			>20	N/D
362			0.35	0.054
363			0.065	>20
364		0.030	0.15	0.26

365			0.009	0.092	0.089
366				0.074	0.024
367			0.002	0.12	0.006
368			0.009	0.11	0.017
369				0.81	1.9
370				0.28	0.70
371				0.43	5.2

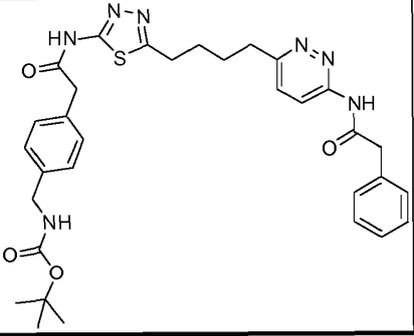
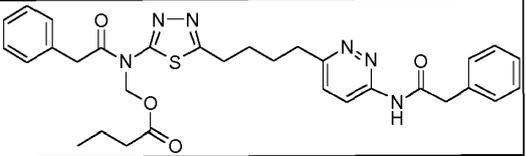
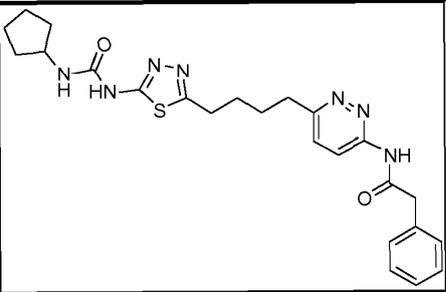
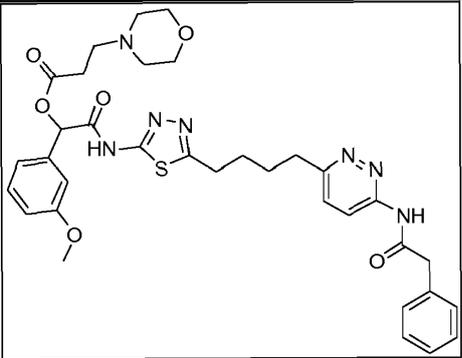
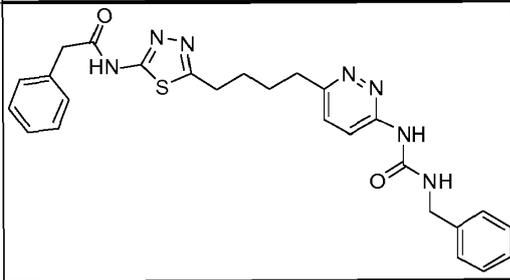
372				0.16	0.15
373				0.17	0.28
374				0.26	0.47
375		0.005		0.38	0.041
376				0.35	0.091
377				0.28	0.10
378				0.22	0.090

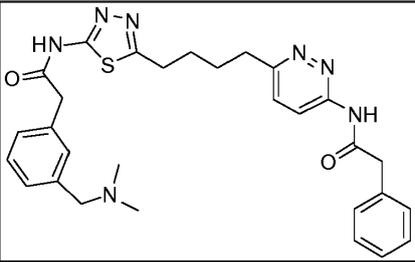
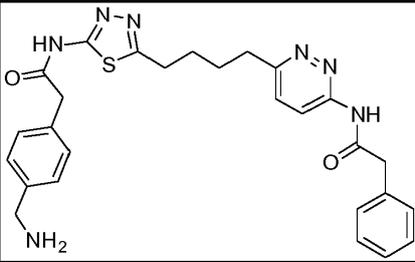
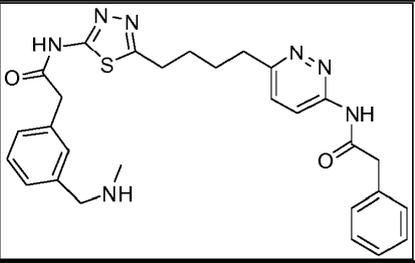
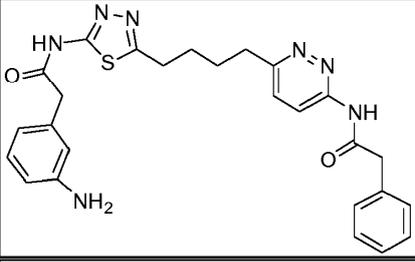
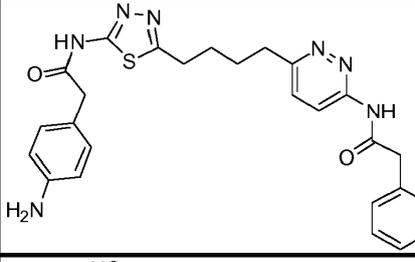
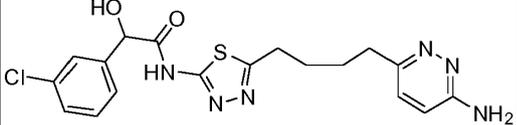
379				0.097	0.038
380				0.12	0.019
381				0.16	0.018
382		0.003	0.099	0.007	
383				0.086	0.022

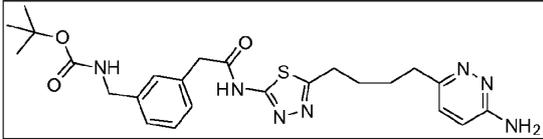
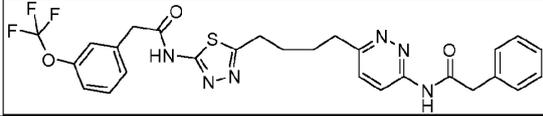
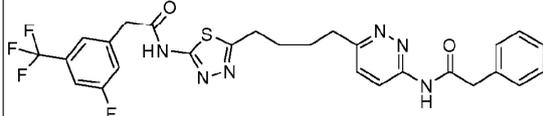
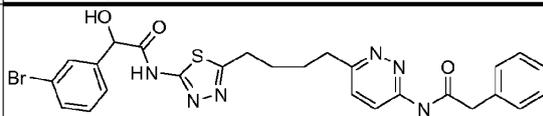
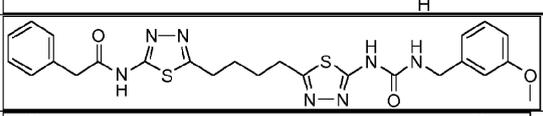
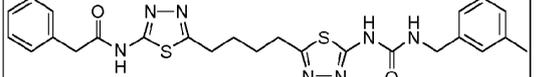
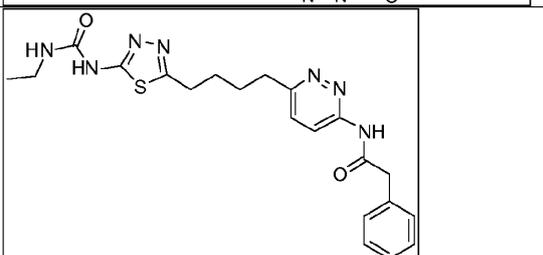
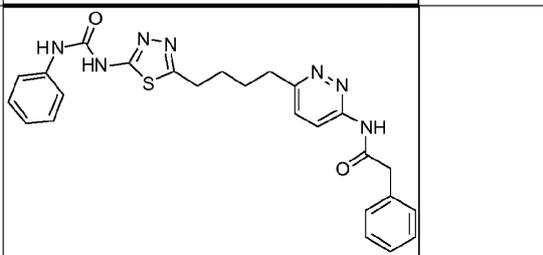
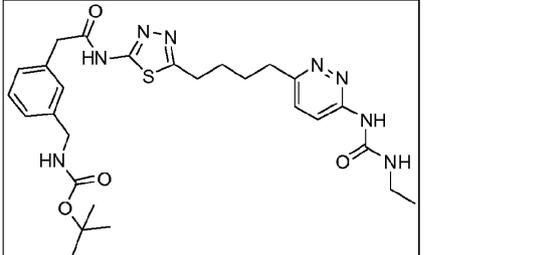
384		0.003	0.081	0.005
385		0.26	0.72	
386		0.085	0.15	
387		1.2	2.3	
388		0.21	0.75	
389		0.084	0.032	

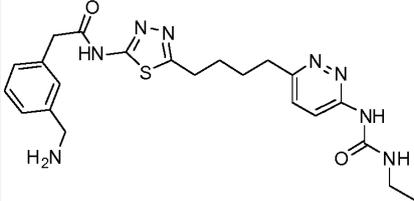
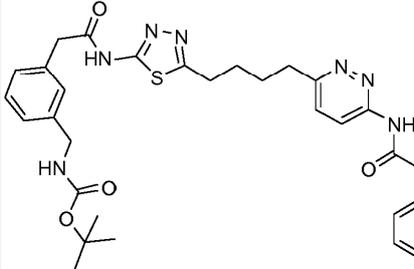
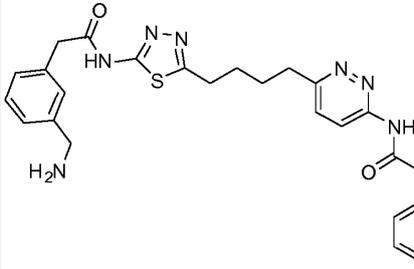
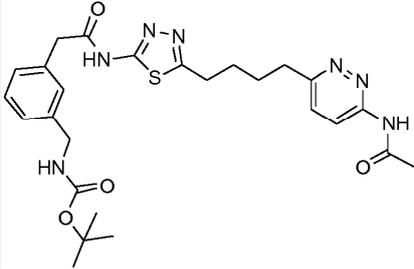
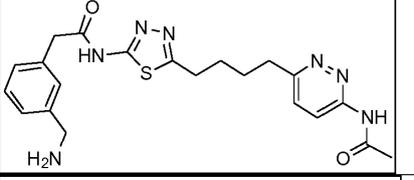
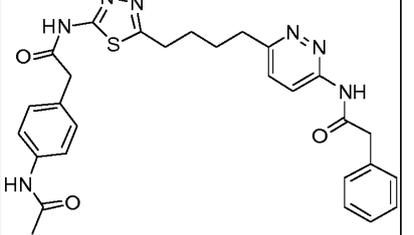
390		0.042	0.16
391		0.007	0.027
392		0.014	0.072
393		0.10	0.90
394		0.088	1.2
395		0.004	0.015

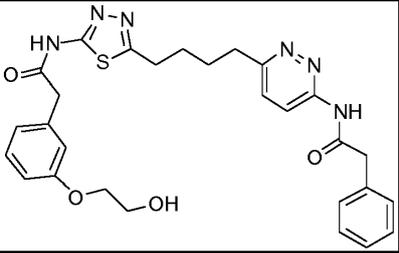
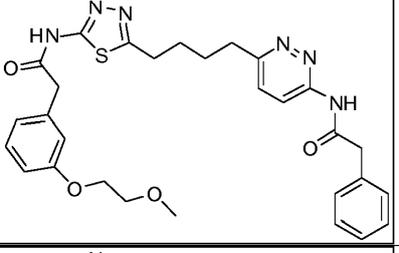
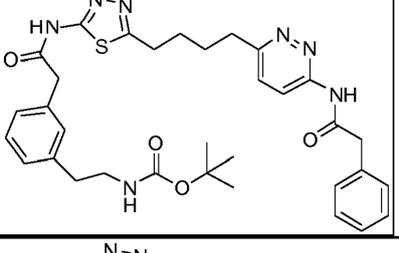
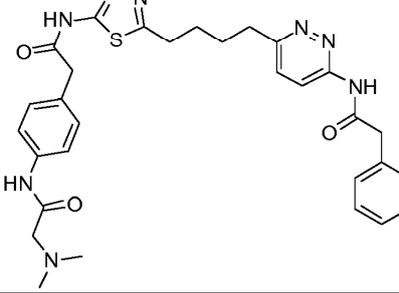
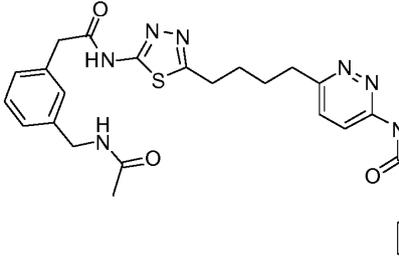


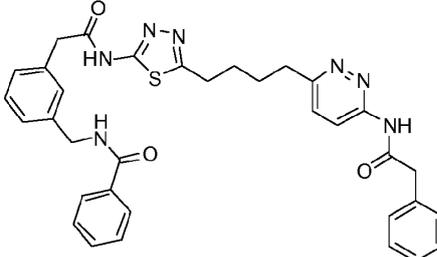
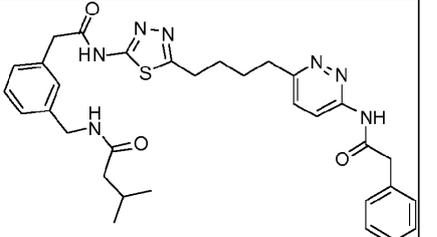
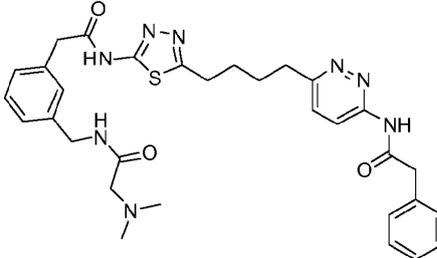
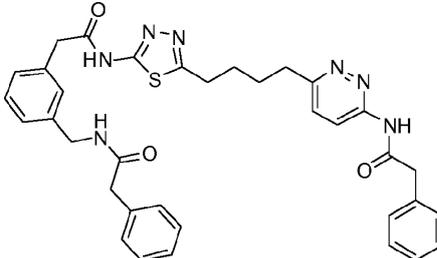
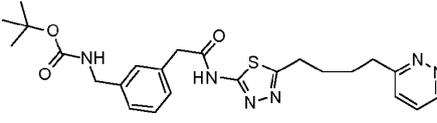
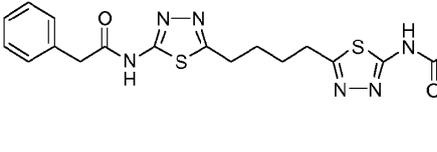
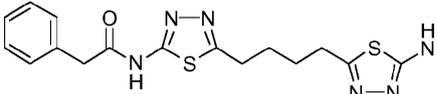
401		0.005	0.011
402		1.1	0.054
403		0.018	0.12
404		0.060	0.022
405		0.081	0.67

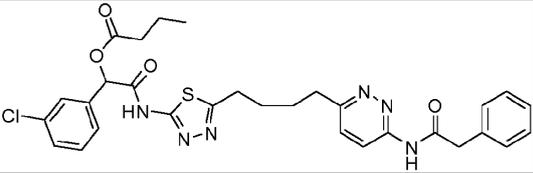
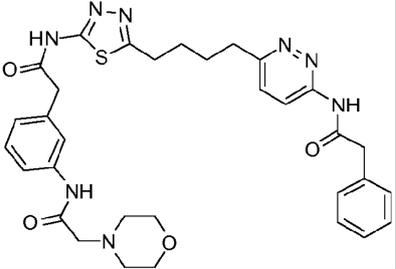
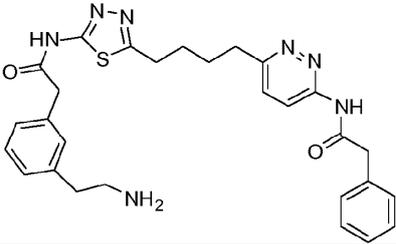
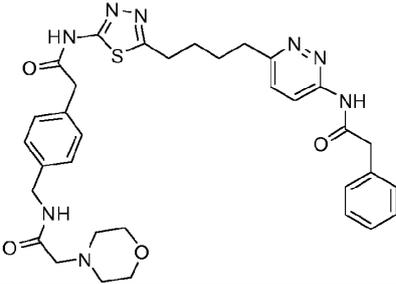
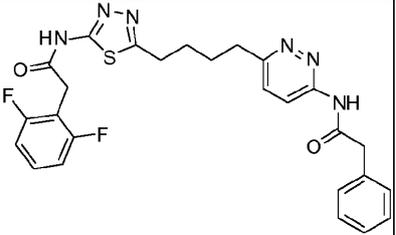
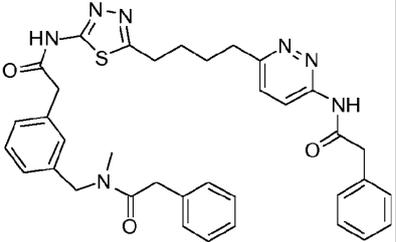
406		0.016	0.27
407		0.012	0.044
408		0.018	0.19
409		0.008	0.037
410		0.009	0.057
411		0.22	0.74

412		0.028		0.11
413		0.007		0.045
414		0.010		0.058
415		0.006		0.018
416		0.055		0.35
417		0.056		0.32
418		0.14		0.32
419		0.024		0.064
420		0.013		0.070

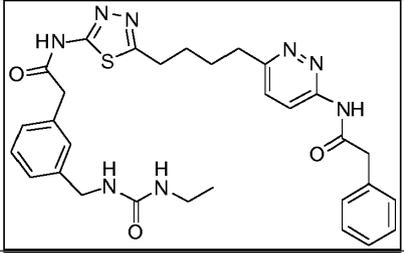
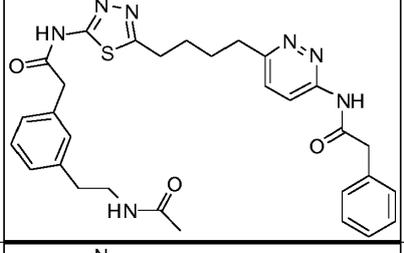
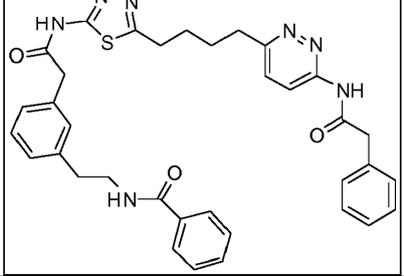
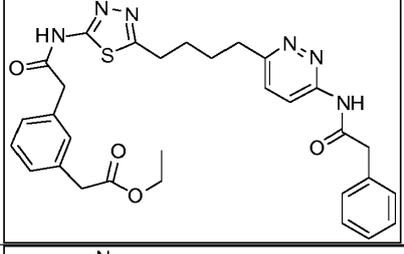
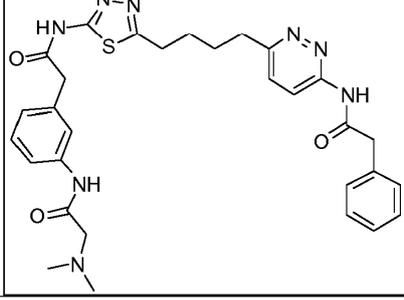
421		0.29		0.16
422		0.007		0.006
423		0.022		0.042
424		0.006		0.008
425		0.086		0.015
426		0.011		0.033

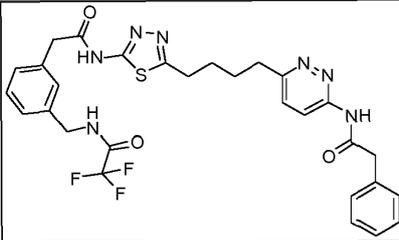
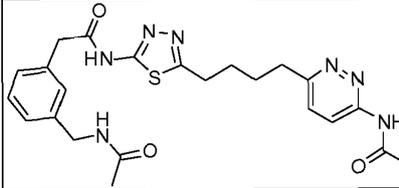
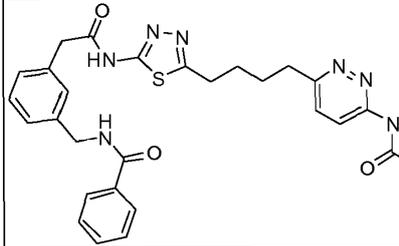
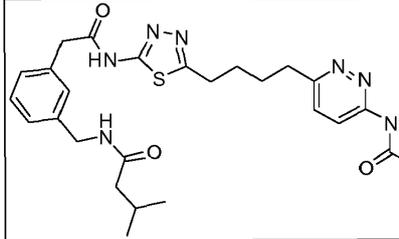
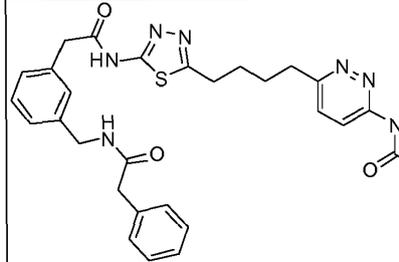
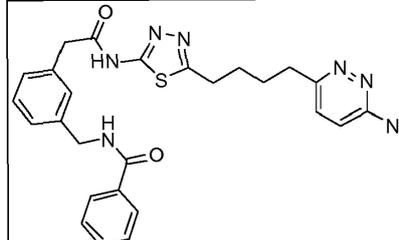
427			0.007	0.027
428			0.007	0.019
429			0.004	0.007
430			0.009	0.027
431			0.007	0.026

432		0.002	0.004
433		0.002	0.007
434		0.005	0.017
435		0.002	0.006
436		0.006	0.010
437		0.070	0.072
438		0.74	0.88

439		0.25	0.056
440		0.008	0.031
441		0.011	0.18
442		0.007	0.025
443		0.011	0.10
444		0.003	0.008

445		0.004	0.022
446		0.011	0.15
447		0.005	0.016
448		0.005	0.051
449		0.11	0.12
450		0.006	0.042
451		0.003	0.056
452		0.004	0.049

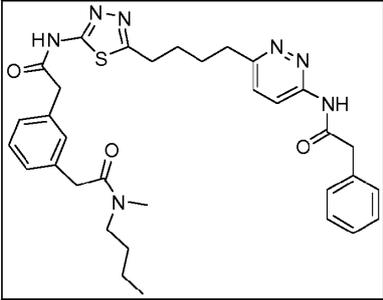
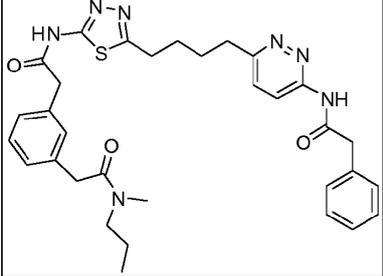
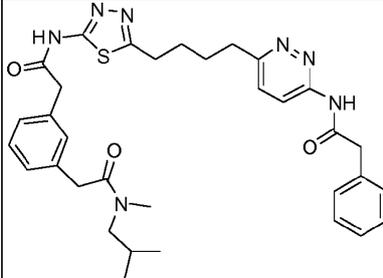
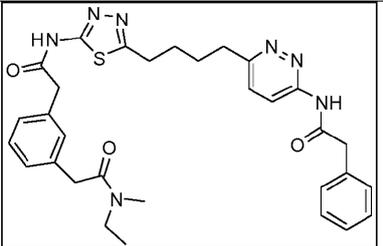
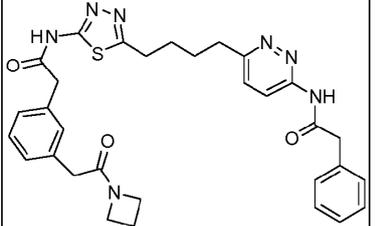
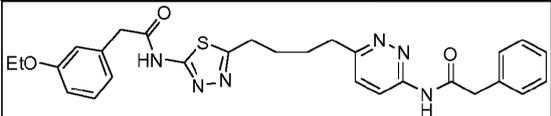
453		0.003	0.015
454		0.006	0.13
455		0.003	0.012
456		0.003	0.024
457		0.009	0.11

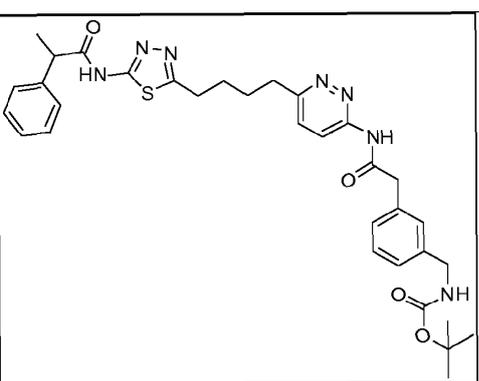
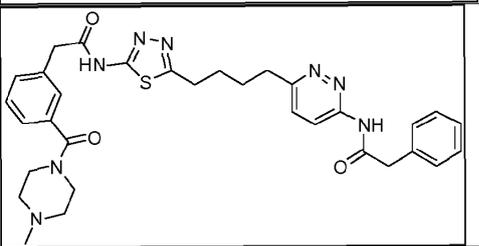
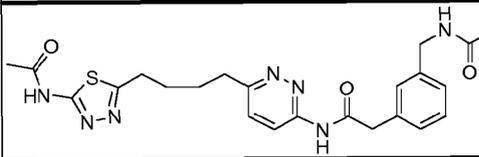
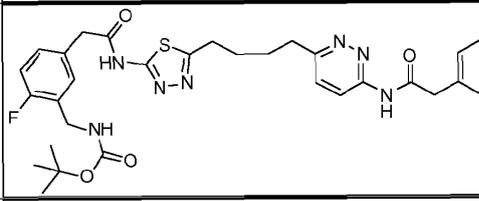
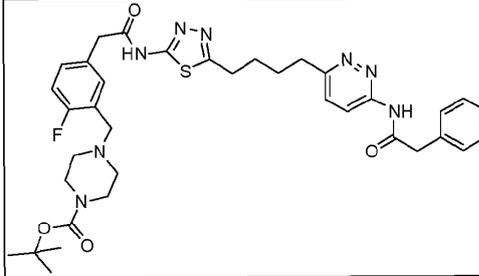
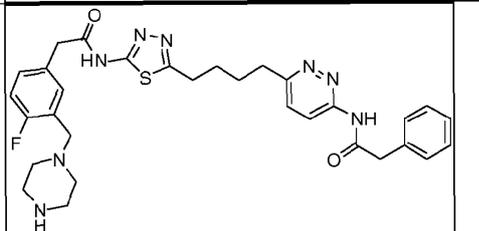
458		0.003	0.013
459		0.048	0.57
460		0.005	0.031
461		0.011	0.062
462		0.006	0.053
463		0.052	0.96

464		0.005	0.059
465		0.006	0.92
466		0.051	1.3
467		0.005	0.047
468		0.016	0.27
469		0.007	0.049
470		0.003	0.009

471		0.003	0.006
472		0.006	0.024
473		0.002	0.006
474		0.003	0.004
475		0.002	0.003
476		0.004	0.012

477		0.005	0.015
478		0.018	0.046
479		0.005	0.030
480		>20	6.3
481		0.004	0.012
482		0.007	0.038

483		0.004		0.009
484		0.003		0.011
485		0.004		0.012
486		0.004		0.024
487		0.005		0.042
488		0.32		1.9

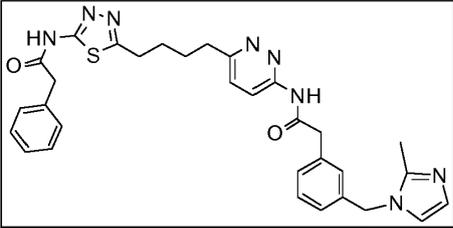
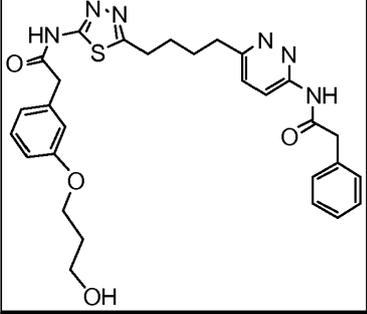
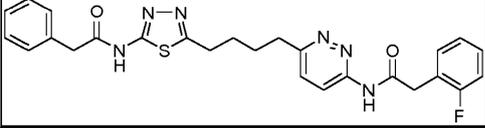
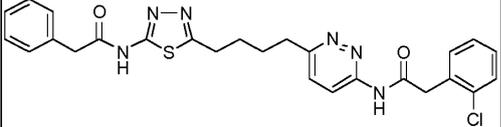
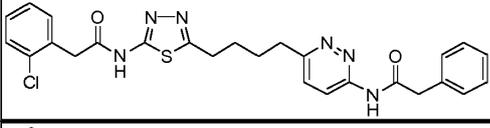
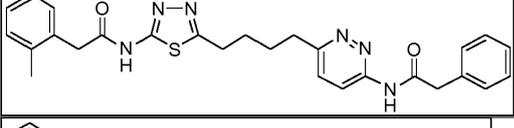
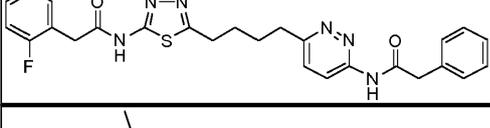
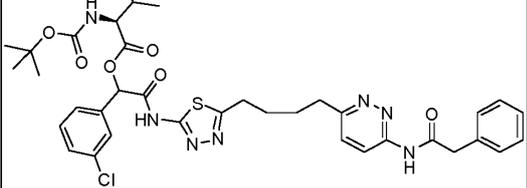
489		0.008	0.023
490		0.011	0.25
491		0.008	0.023
492		0.006	0.014
493		0.019	0.057
494		0.019	0.58

495		0.005		0.014
496		0.003		0.017
497		0.004		0.032
498		0.003		0.017
499		0.010		0.19
500		0.004		0.029

501			0.004	0.069
502			0.007	0.075
503			0.008	0.15
504			0.007	0.12
505			0.008	0.24
506			0.010	0.17

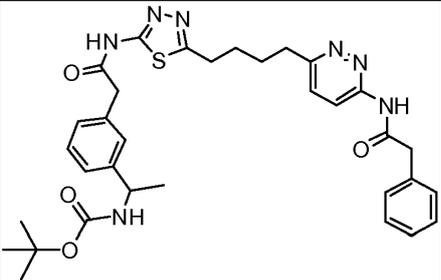
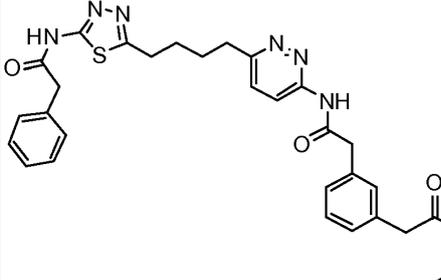
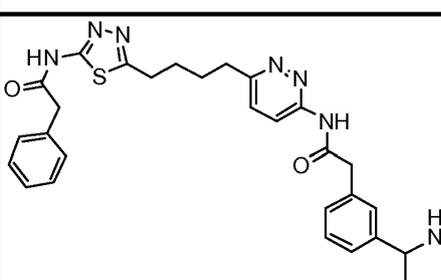
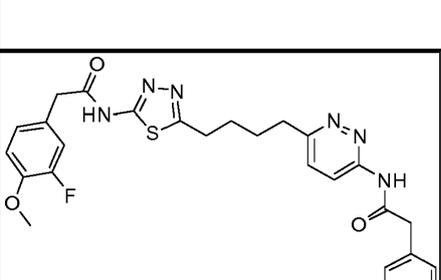
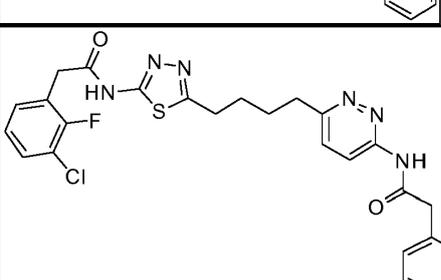
507		0.013	0.041
508		0.011	0.020
509		0.010	0.009
510		0.022	0.094
511		0.58	1.1
512		0.005	0.046

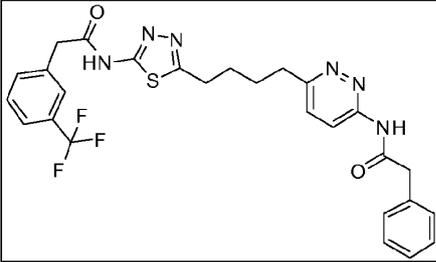
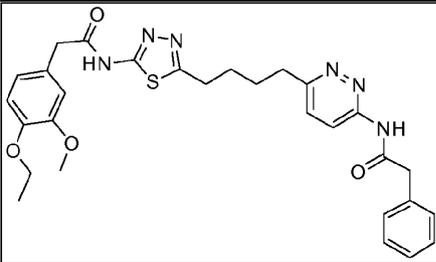
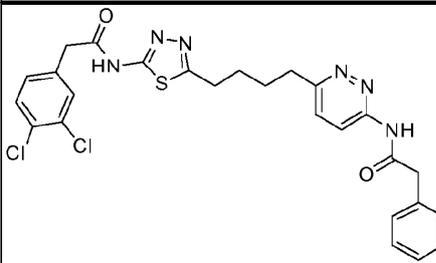
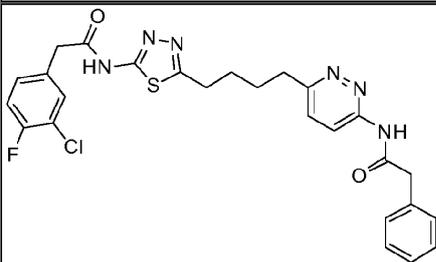
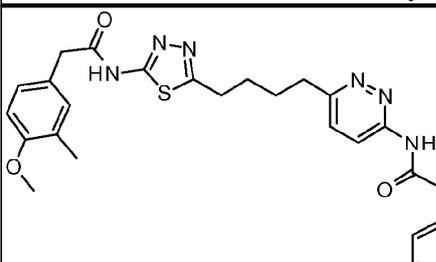
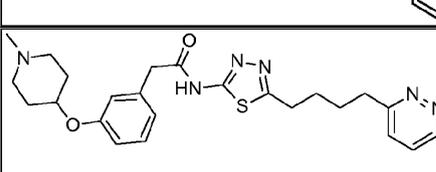
513			0.007		0.022
514			0.009		0.063
515			0.007		0.059
516			0.003		0.028
517			0.003		0.046

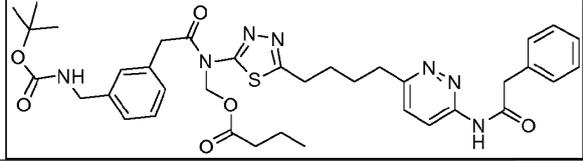
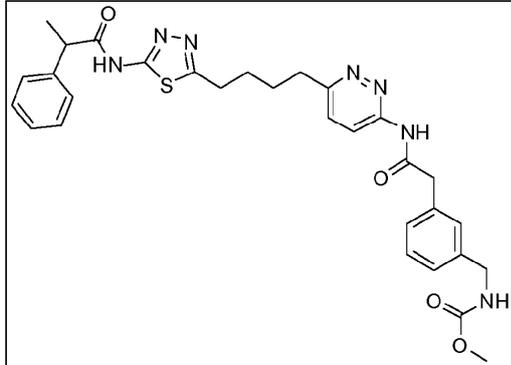
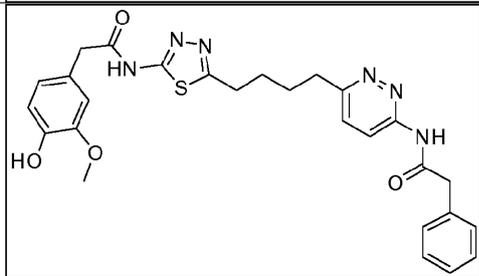
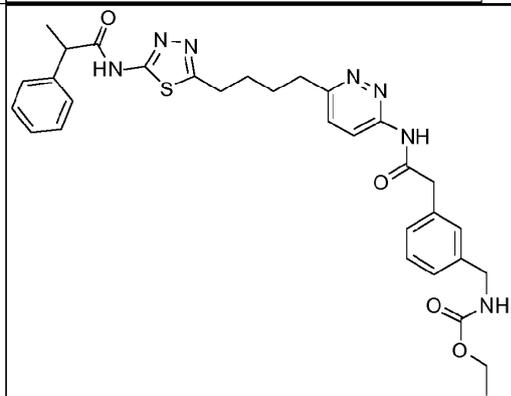
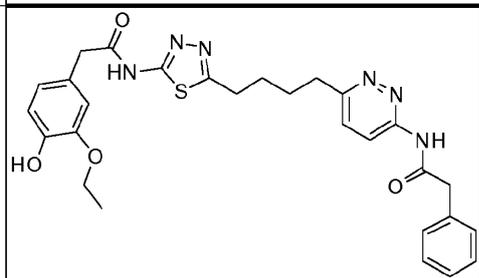
518		0.004	0.063
519		0.009	0.059
520		0.007	0.056
521		0.006	0.052
522		0.023	0.060
523		0.021	0.055
524			
525			

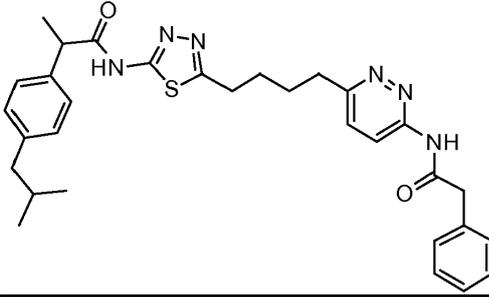
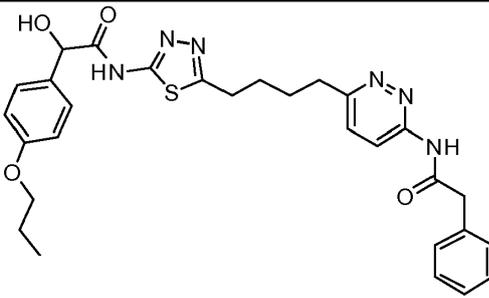
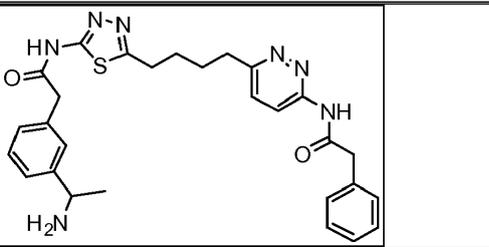
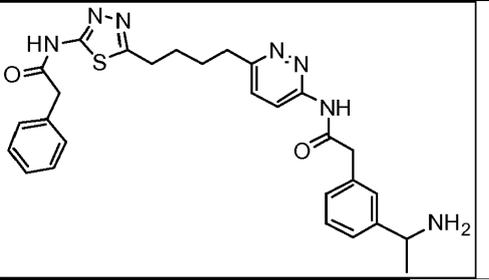
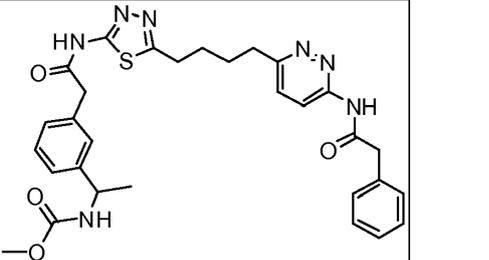
526				
528		0.007		0.044
529		0.032		0.16
530		0.055		0.28
531		0.006		0.042
532		0.006		0.059
533		0.007		0.041
534		0.008		0.044

535		0.007	0.090
536		0.006	0.071
537		0.007	0.076
538		0.004	0.030
539		0.009	0.045
540		0.007	0.050

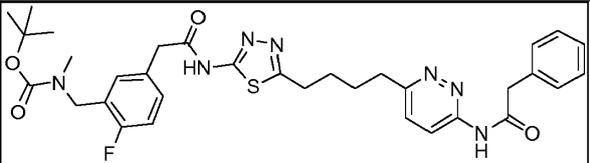
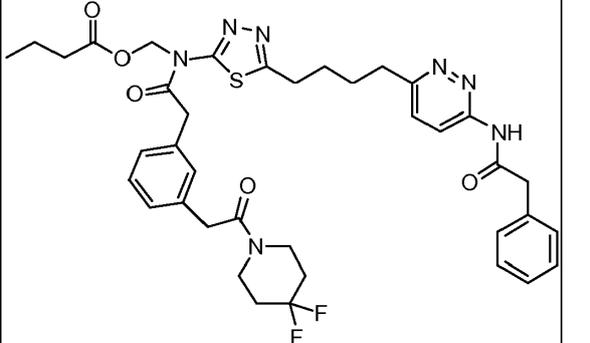
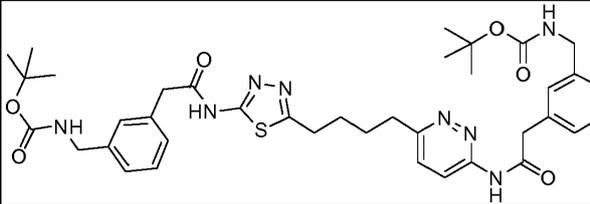
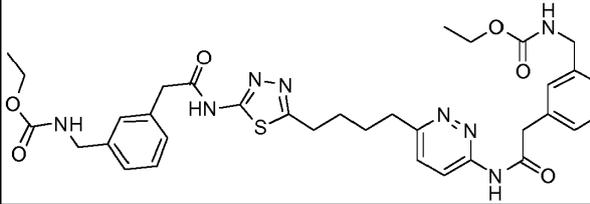
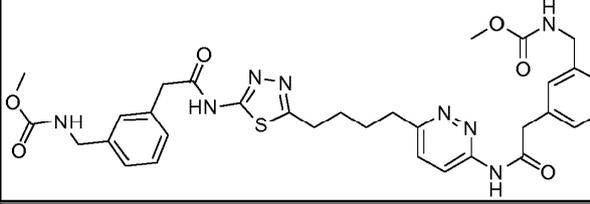
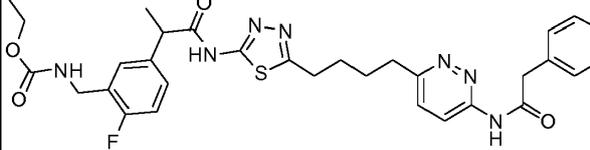
541		0.004	0.006
542		0.004	0.043
543		0.004	0.005
544		0.006	0.044
545		0.006	0.046

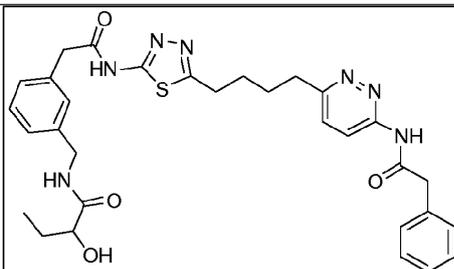
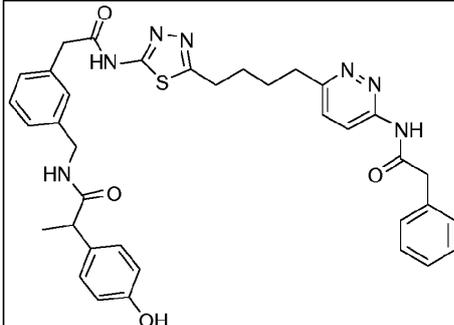
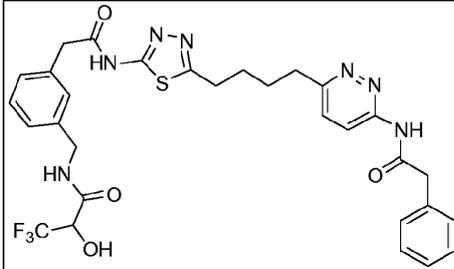
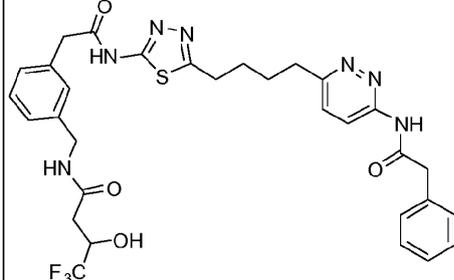
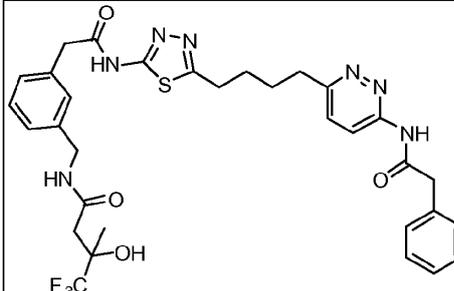
546		0.005	0.027
547		0.006	0.031
548		0.010	0.085
549		0.006	0.045
550		0.005	0.036
551		0.010	0.127

552		>20	0.005	
553			0.005	0.019
554			0.008	0.172
555			0.004	0.010
556			0.005	0.12

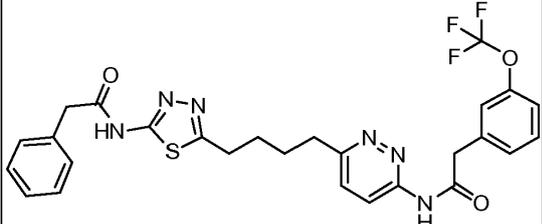
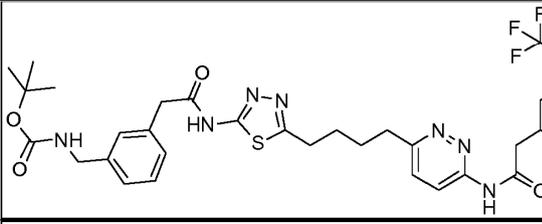
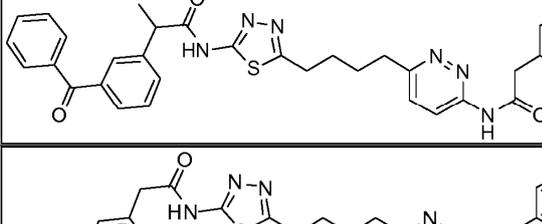
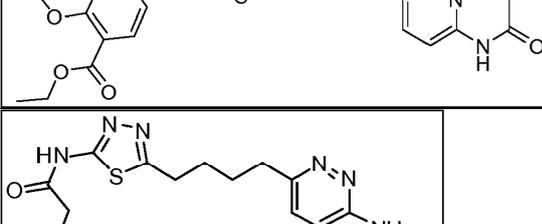
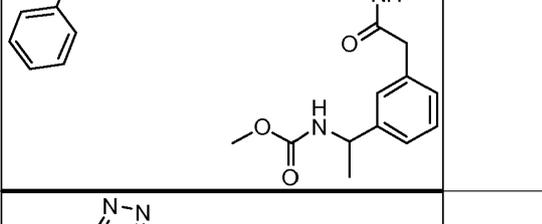
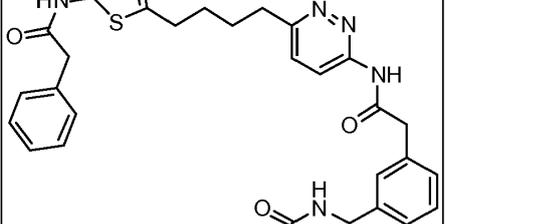
557			0.025		0.12
558			0.006		0.028
559			0.012		0.066
560			0.010		0.037
561			0.004		0.004

562		0.003	0.002
563		0.003	0.003
564		0.004	0.002
565		0.005	0.013
566		0.006	0.015
567		0.43	0.021
568		0.009	0.028

569		0.006		0.011
570		0.43		0.009
571		0.011		0.010
572		0.003		0.004
573		0.004		0.015
574		0.006		0.028

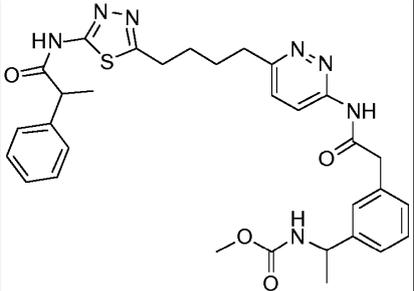
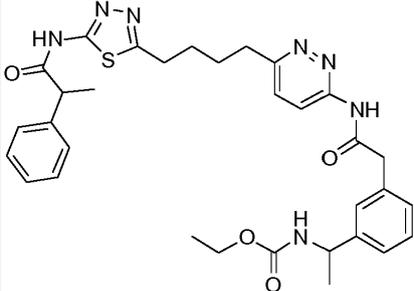
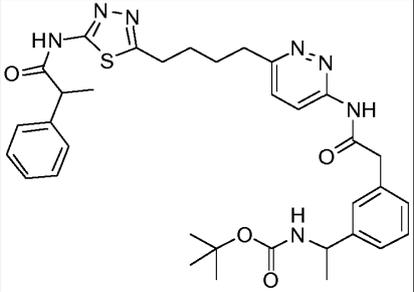
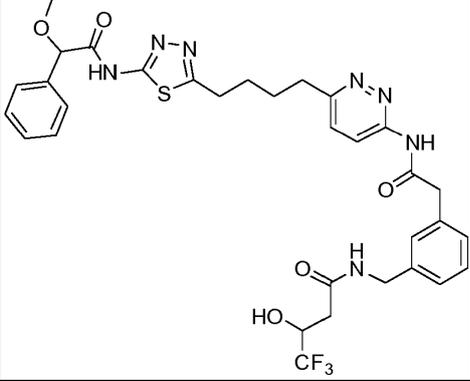
575		0.007	0.040
576		0.003	0.013
577		0.004	0.034
578		0.004	0.022
579		0.004	0.009

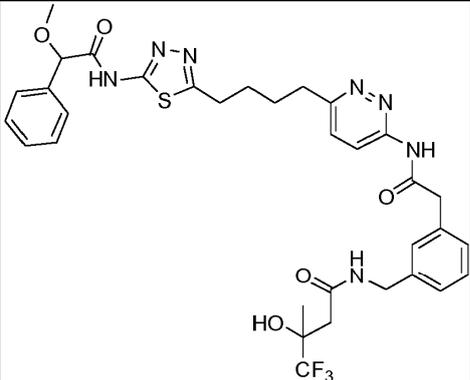
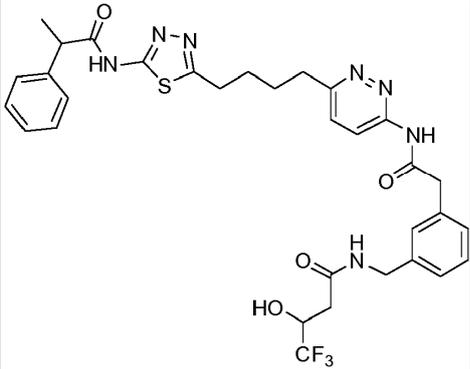
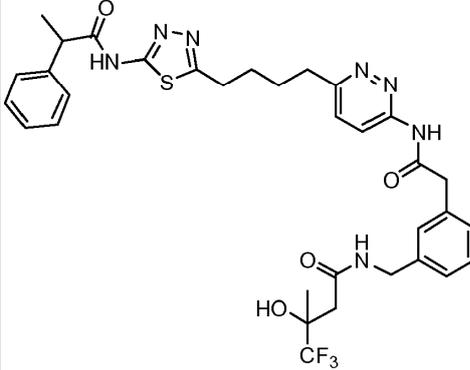
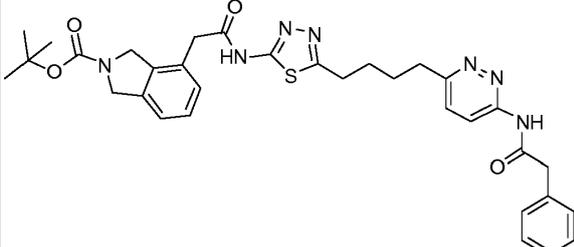


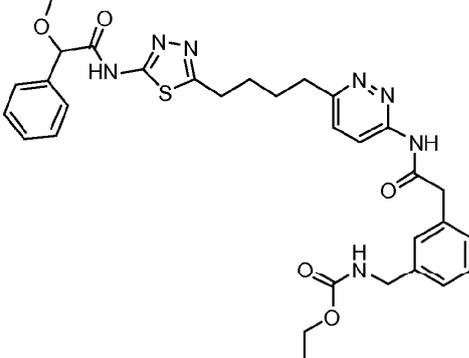
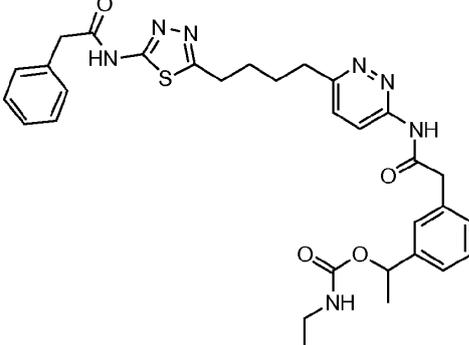
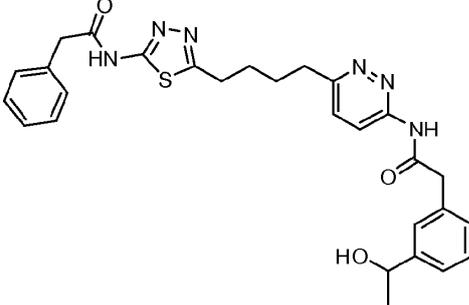
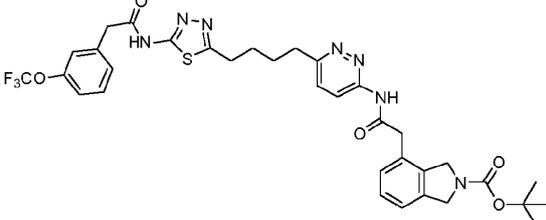
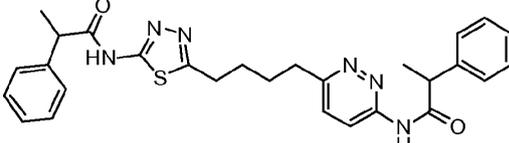
585		0.006		0.070
586		0.013		0.031
587		0.007		0.057
588		0.008		0.27
589		0.004		0.025
590		0.007		0.087

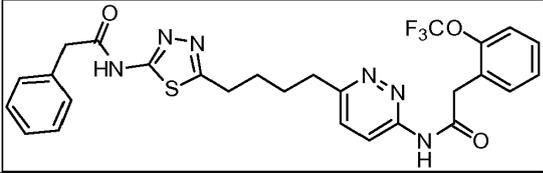
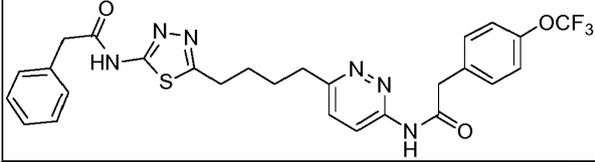
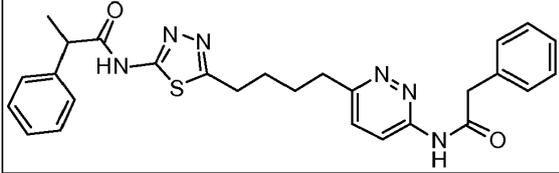
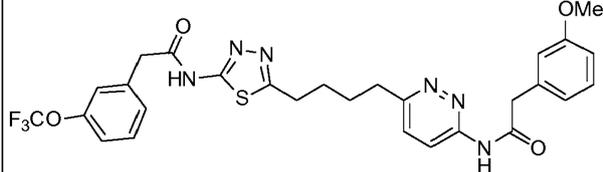
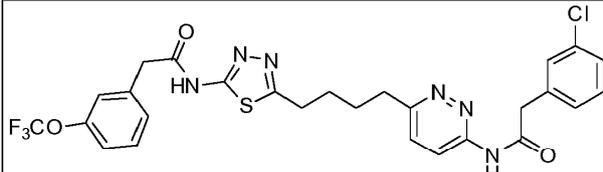
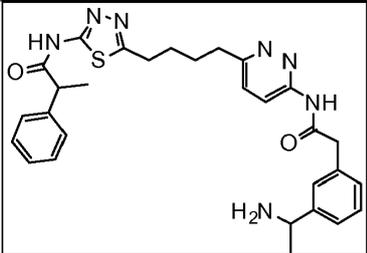
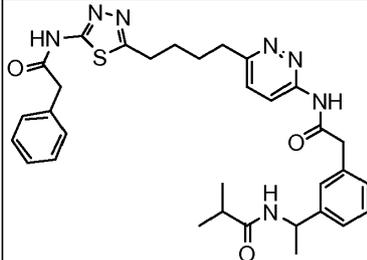


596		0.015	0.33
597		0.005	0.017
598		0.005	0.004
599		0.010	0.039
600		0.005	0.008

601		0.006		0.036
602		0.006		0.036
603		0.009		0.023
604		0.015		0.042

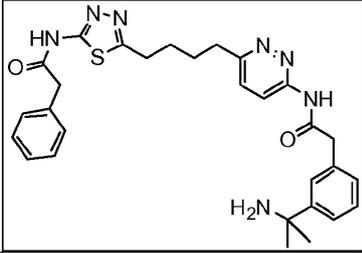
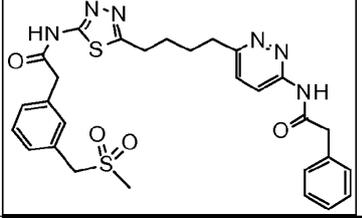
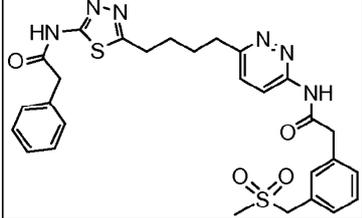
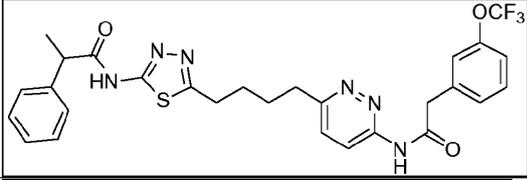
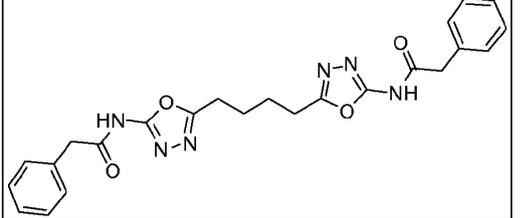
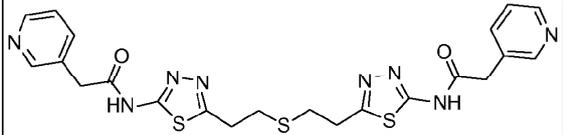
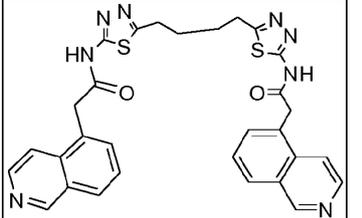
605			0.013		0.018
606			0.007		0.045
607			0.007		0.047
608			0.007		0.037

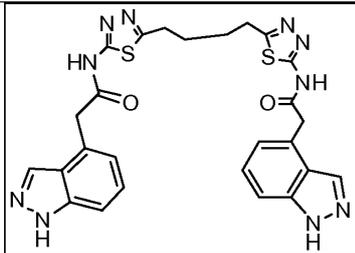
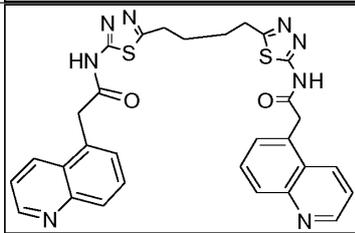
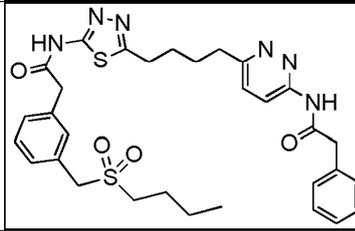
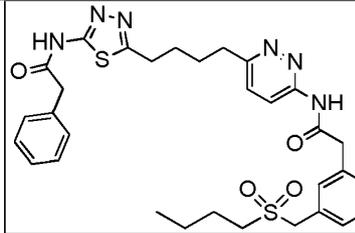
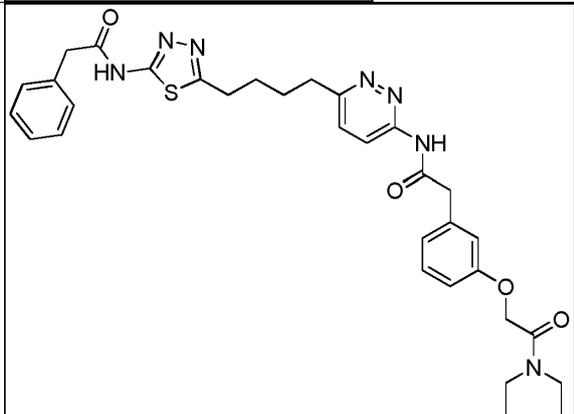
609			0.009		0.014
610			0.005		0.011
611			0.006		0.040
612			0.065		0.10
613			0.019		0.45

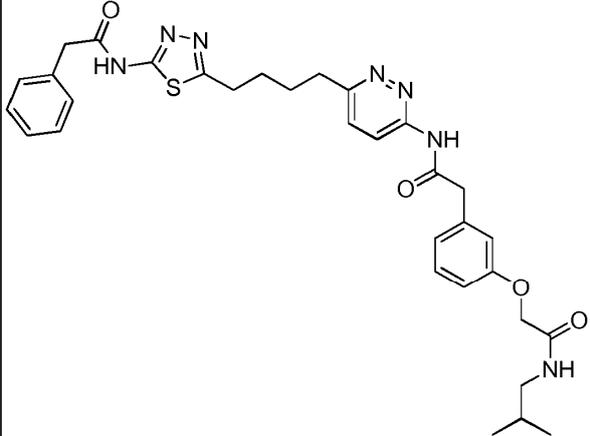
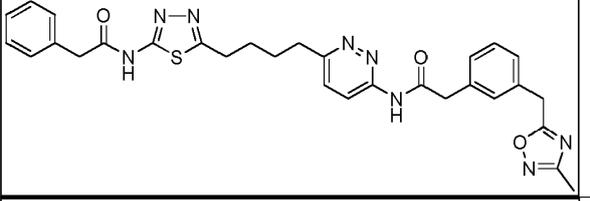
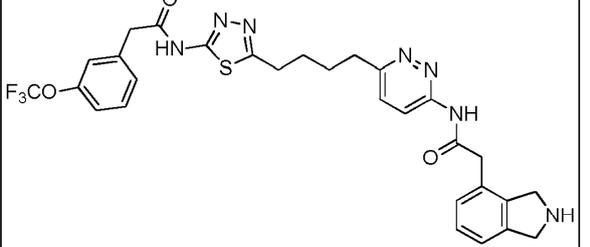
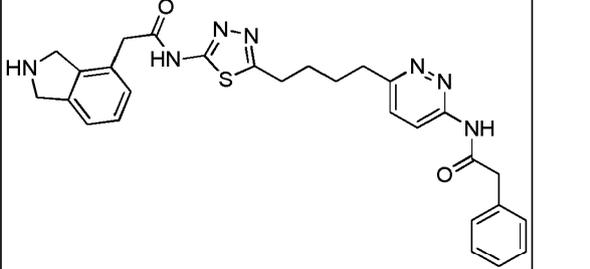
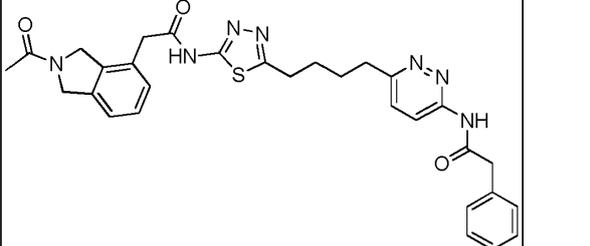
614		0.008		0.082
615		0.009		0.12
616		0.008		0.13
617		0.005		0.040
618		0.008		0.035
619		0.013		0.15
620		0.005		0.011

621		0.005	0.020
622		0.004	0.010
623		0.003	0.026
624		0.004	0.009
625		0.004	0.006
626		0.004	0.017

627			0.028	0.85
628			0.027	0.17
629			>20	0.065
630			0.004	0.009
631			0.005	0.006
632			0.010	0.20

633			0.007	0.13
634			0.006	0.048
635			0.005	0.030
636			0.008	0.059
637			>20	>50
638			0.48	5.7
639			0.17	23

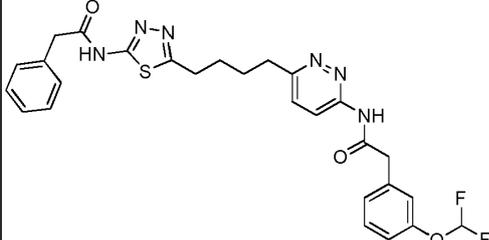
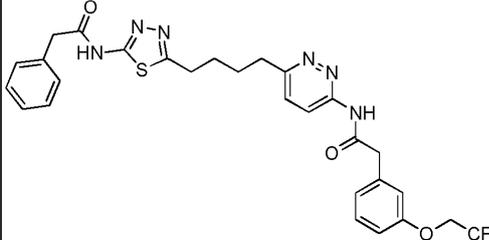
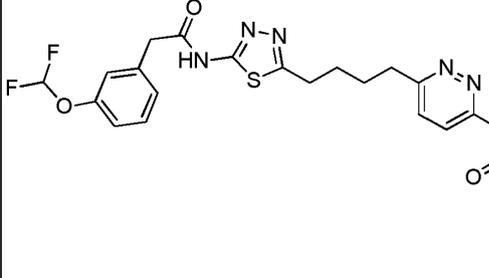
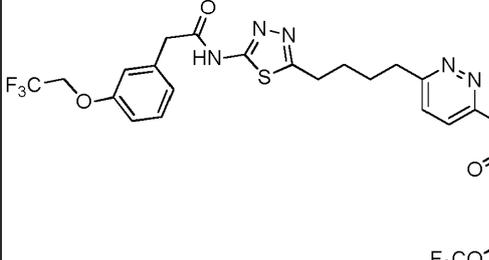
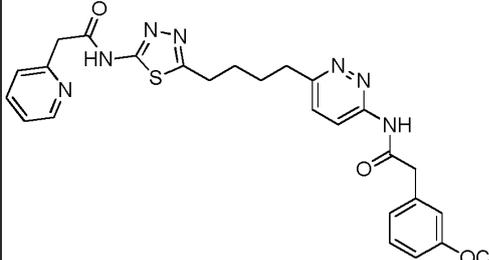
640				0.12	0.070
641				0.14	0.50
644			0.003		0.013
645			0.002		0.015
646			0.007		0.037

647		0.004	0.018
648		0.004	0.011
649		0.004	0.034
650		0.013	0.14
651		0.006	0.037

652		0.004	0.039
653		0.005	0.010
654		0.005	0.007
655		0.019	0.35
656		0.018	0.40
657		0.24	1.5
658		0.005	0.040

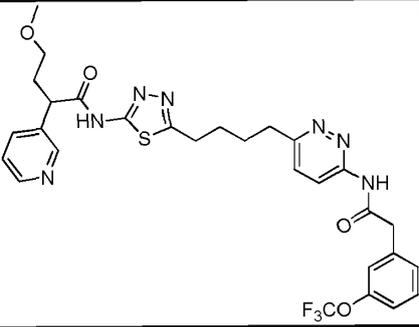
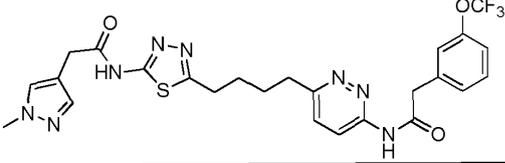
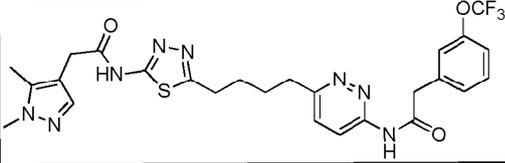
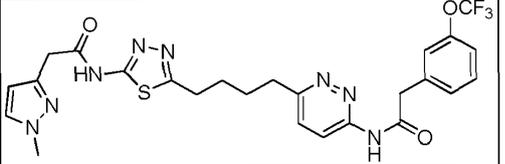
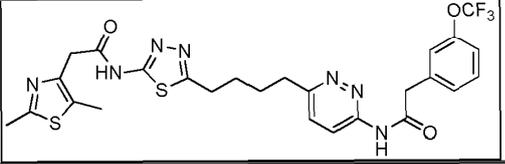
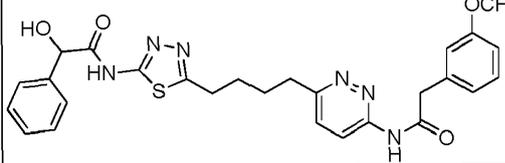
ES 2 761 866 T3

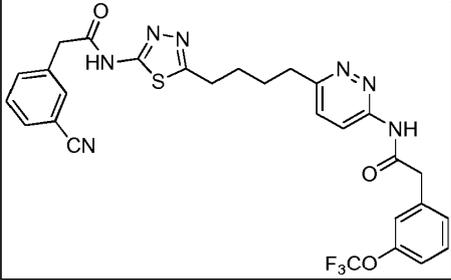
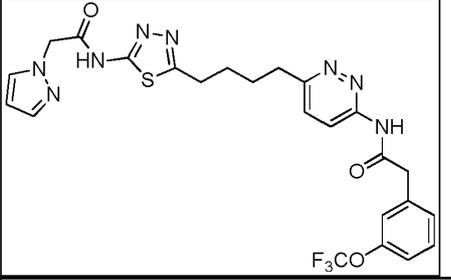
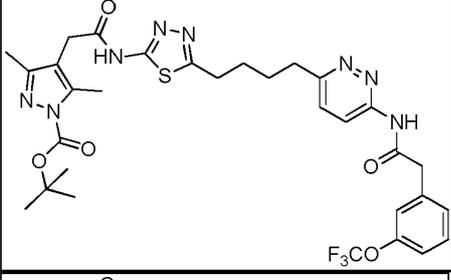
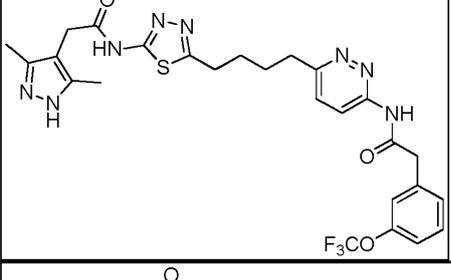
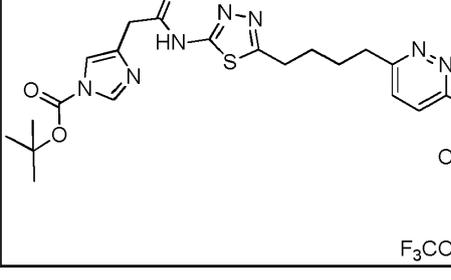
659		0.010		0.058
660		0.025		0.037
661		0.007		0.12
662		0.007		0.055
663		0.007		0.089
664		0.005		0.060
665		0.005		0.10

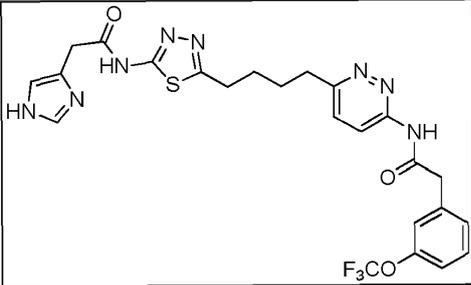
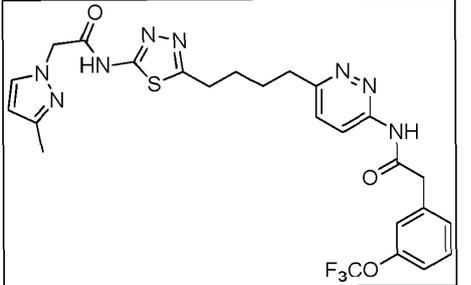
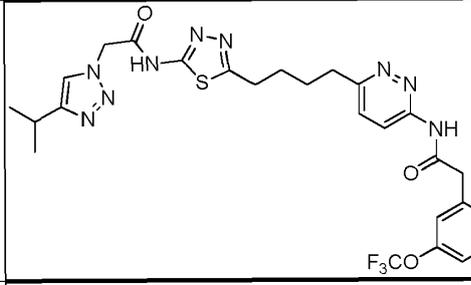
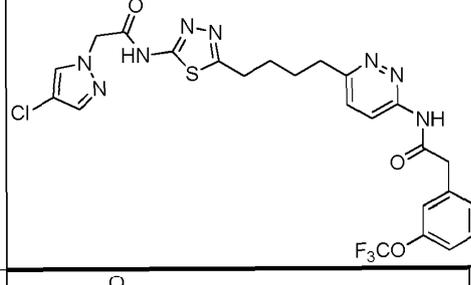
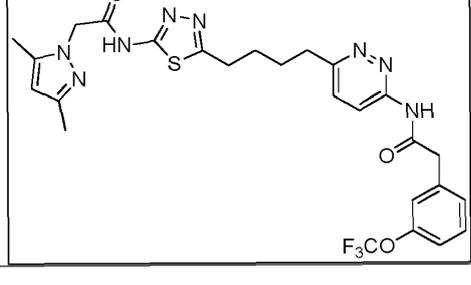
666		0.004	0.058
667		0.004	0.11
668		0.009	0.026
669		0.021	0.026
670		0.005	0.030

671		0.004	0.035
672		0.010	0.045
673		0.006	0.033
674		0.008	0.024
675			0.040
676			0.030

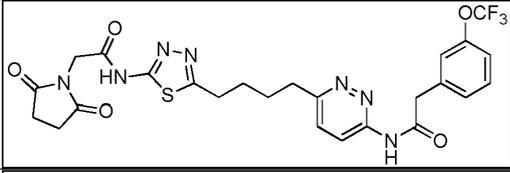
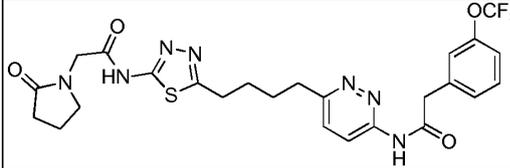
677					0.056
678					0.026
679					0.036
680					0.033
681					0.019
682					0.017
683					0.024

684					0.042
685					0.022
686					0.010
687					0.011
688					0.012
689					0.013
690					0.017

692					0.020
693					0.070
694					0.029
695					0.030
696					0.034

697					0.050
698					0.098
699					0.12
700					0.17
701					0.11

702				0.31
703				0.012
704				0.88
705				0.032
706				14
707				0.085

708					2.8
709					0.14

Ejemplo 3: estudios de eficacia de xenoinjerto

Ciertos compuestos se ensayaron para determinar la eficacia in vivo en modelos de xenoinjerto como sigue.

- 5 Se implantaron subcutáneamente ratones hembra scid/bg, de aproximadamente 6 semanas de edad, en el flanco derecho con  $5 \times 10^6$  células HCT116 por ratón en un volumen de 100  $\mu$ l de PBS estéril. Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 50-100  $\text{mm}^3$ , los ratones se aleatorizaron a grupos de  $n = 10$  para recibir el vehículo o el compuesto de prueba administrado dos veces al día mediante inyección intraperitoneal. Los tumores se midieron tres veces por semana usando calibradores Vernier y el volumen del tumor se calculó usando la fórmula: Volumen = (Largo x Ancho<sup>2</sup>/2), donde el largo y el ancho son los lados perpendiculares más largos del tumor. La dosificación continuó dos veces al día hasta que los tumores de control alcanzaron un tamaño de 2000  $\text{mm}^3$ . Las comparaciones estadísticas se realizaron utilizando un ANOVA de 2 vías con prueba posterior de Bonferroni.

La Figura 1 muestra que la administración intraperitoneal del compuesto 188 a ratones da como resultado un tamaño de tumor reducido en este modelo de xenoinjerto de carcinoma de colon HCT116.

15 Ejemplo 4: Ensayo de permeabilidad de Caco-2

- Las células Caco-2 se usan comúnmente en una monocapa confluyente en un filtro de inserción de cultivo celular. Cuando se cultivan en este formato y bajo condiciones específicas, las células se diferencian y polarizan de manera que su fenotipo, morfológica y funcionalmente se asemeja a los enterocitos que recubren el intestino delgado. La monocapa celular proporciona una barrera física y bioquímica al paso de moléculas pequeñas, y se usa ampliamente en la industria farmacéutica como un modelo in vitro de la mucosa del intestino delgado humano para predecir la absorción de medicamentos administrados por vía oral (Hidalgo et al., Gastroenterology, 1989; Artursson, J. Pharm. Sci., 1990). La correlación entre la permeabilidad aparente in vitro ( $P_{app}$ ) a través de monocapas de Caco-2 y la absorción in vivo está bien establecida (Artursson et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991).

- 25 El presente ensayo se usó para determinar la permeabilidad bidireccional de los compuestos de la invención a través de monocapas de células Caco-2. Las células Caco-2 se cultivaron en monocapas confluentes donde los medios de los lados apical (A) y basolateral (B) estaban a pH 7,4. Los compuestos se dosificaron a 1  $\mu$ M en presencia de amarillo Lucifer 200  $\mu$ M, en el lado apical (A  $\rightarrow$  B) o el lado basolateral (B  $\rightarrow$  A) para evaluación, por duplicado. Se tomaron muestras de los lados A y B después de 120 minutos de exposición, y se determinó la concentración del compuesto (informada como porcentaje de recuperación) usando un método genérico LC-MS/MS con una curva de calibración mínima de cuatro puntos.

- 30 El potencial de absorción de los compuestos se clasificaron como bajo ( $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$  cm/s) o alto ( $P_{app} > 1 \times 10^{-6}$  cm/s). La relación de eflujo se calculó como ( $P_{app} B \rightarrow A$ )/( $P_{app} A \rightarrow B$ ), siendo las relaciones de eflujo significativas cuando mayor o igual a 3 cuando la  $P_{app} (B \rightarrow A)$  fue mayor o igual a  $1 \times 10^{-6}$  cm/s. Los resultados para ciertos compuestos de la invención se muestran en la Tabla 4.

35 Tabla 4: Resultados de permeabilidad de Caco-2

Comp.	Dirección	Recuperación (%)	Papp (prom.)	Relación de eflujo	Clasificación de permeabilidad	Eflujo significativo
533	A $\rightarrow$ B	41	4.94	7.6	Alto	Sí
	B $\rightarrow$ A	52	37.5			

ES 2 761 866 T3

Comp.	Dirección	Recuperación (%)	Papp (prom.)	Relación de eflujo	Clasificación de permeabilidad	Eflujo significativo
585	A→B	42	7.52	3.1	Alto	Sí
	B→A	53	23.4			
616	A→B	65	8.23	6.0	Alto	Sí
	B→A	76	49.5			
295	A→B	89	8.17	7.3	Alto	Sí
	B→A	96	59.8			
318	A→B	73	2.45	18	Alto	Sí
	B→A	82	44.5			
339	A→B	73	2.39	17	Alto	Sí
	B→A	80	41.6			
354	A→B	117	1.38	33	Alto	Sí
	B→A	101	45.0			
436	A→B	44	3.75	6.6	Alto	Sí
	B→A	57	24.7			
660	A→B	56	0.61	3.9	Bajo	Sí
	B→A	68	2.37			
670	A→B	70	9.64	6.2	Alto	Sí
	B→A	72	59.6			
679	A→B	34	7.59	2.6	Alto	No
	B→A	42	19.6			
447	A→B	71	7.76	3.5	Alto	Sí
	B→A	56	27.2			
703	A→B	51	6.26	6.6	Alto	Sí
	B→A	66	41.0			
705	A→B	60	8.52	6.0	Alto	Sí
	B→A	67	51.0			

## Ejemplo 5: solubilidad

5 Se combinaron porciones de ca. 1 mg del artículo de prueba con 120  $\mu$ l de disolvente en pocillos de una placa de polipropileno de 96 x 2 ml. La placa se mezcló vigorosamente en vórtex a temperatura ambiente (ca. 20 °C) durante 18 horas y cada pocillo se verificó visualmente en busca de un sólido no disuelto; Los pocillos que no contenían sólidos visibles se cargaron con un artículo de prueba sólido adicional y el vórtex se mezcló otras 6 horas a temperatura ambiente, después de lo cual todos los pocillos mostraron sólidos visibles. Luego se filtró el contenido de todos los pocillos a través de una placa de filtro de GHP de 0.45  $\mu$ m para producir filtrados transparentes. Se diluyeron 5  $\mu$ l de cada filtrado en 100  $\mu$ l de DMF y se mezcló en vórtex para producir muestras de HPLC. Se prepararon estándares de cuantificación duplicados para cada artículo de prueba diluyendo porciones pesadas de artículo de prueba sólido en volúmenes medidos de DMF. Se analizaron 2  $\mu$ l de cada muestra de HPLC y estándar de cuantificación por HPLC usando el método descrito en la Tabla 5. Las concentraciones de artículo de prueba disuelto se calcularon por la relación de área pico frente a los estándares de cuantificación apropiados. Los resultados de solubilidad se presentan en la Tabla 6.

15

Tabla 5: Delineación del método de HPLC

Instrumento	Shimadzu Prominence UFLC con detector de UV/Vis de matriz de diodos	
Columna	VWR Sonoma C8(2), 3.5 $\mu$ m, 2.1 x 50 mm	
Temp. de columna	40°C	
Fase móvil A	0.1% (v/v) ácido fórmico en agua	
Fase móvil B	0.1% (v/v) ácido fórmico en acetonitrilo	
Tasa de flujo	0.4 mL/min	
Gradiente	Tiempo (min)	% de fase móvil B
	0	20
	8	100
	8.5	100
	8.6	20
	9.6	END

Tabla 6: solubilidades medidas

Solvente	Solubilidad (mg/mL)			
	1	295	402	585
water	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.9% NaCl	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.1 M HCl	< 0.002	0.003	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 2.3	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002

ES 2 761 866 T3

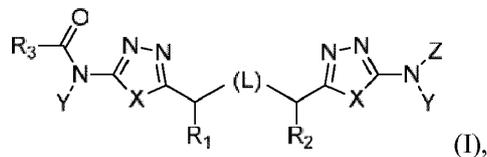
Solvente	Solubilidad (mg/mL)			
	1	295	402	585
50 mM Cit pH 3.3	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 4.4	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 5.4	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
PBS	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.1 M NaOH	14.420	0.268	< 0.004	0.192
10% PS80/50 mM cit	0.050	0.027	0.153	0.261
10% CrEL/50 mM cit	0.076	0.055	0.157	0.228
20% SBECD/50 mM cit	0.046	0.090	0.019	0.125
20% HPBCD/50 mM cit	0.042	0.167	0.056	0.327
Labrasol	0.258	0.918	31.032	5.004
Capryol PGMC	0.042	1.540	11.210	1.780
Capryol 90	0.081	0.215	13.676	1.744
Aceite de canola	< 0.002	< 0.002	0.529	0.072
PEG400	0.451	1.644	30.179	3.944
PG	0.048	0.234	1.365	1.422
EtOH	0.040	0.083	2.958	1.991
Solvente	Solubilidad (mg/mL)			
	670	447	703	
agua	0.007	< 0.004	< 0.004	
0.9% NaCl	< 0.002	0.005	< 0.004	
0.1 M HCl	0.005	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit pH 2.3	0.066	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit pH 3.3	0.003	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit pH 4.4	< 0.002	< 0.004	< 0.004	

ES 2 761 866 T3

Solvente	Solubilidad (mg/mL)			
	1	295	402	585
50 mM Cit pH 5.4	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
PBS	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
0.1 M NaOH	0.227	0.192	0.656	
10% PS80/50 mM cit	1.204	0.851	0.378	
10% CrEL/50 mM cit	0.458	0.732	0.309	
20% SBECD/50 mM cit	5.256	2.718	0.476	
20% HPBCD/50 mM cit	9.685	2.177	0.651	
Labrasol	5.042	77.164	20.727	
Capryol PGMC	1.519	7.916	3.683	
Capryol 90	1.974	11.114	7.409	
Aceite de canola	0.012	0.071	0.014	
PEG400	9.901	57.334	22.419	
PG	2.569	8.265	4.698	
EtOH	0.964	3.921	2.645	

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del cáncer o una enfermedad inmunológica o neurológica, en donde la fórmula (I) es:



5 en donde:

L representa  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;

una X representa S y la otra X representa  $\text{CH}=\text{CH}$ , en donde cualquier átomo de hidrógeno de una unidad CH puede ser reemplazado por alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ );

Y, independientemente para cada presencia, representa H o  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})_{\text{R}_7}$ ;

10  $\text{R}_7$ , independientemente para cada presencia, representa H o alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ), aminoalquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), alquilamino ( $\text{C}_{1-6}$ ) alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), heterociclil-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 3-10 miembros, o heterociclil-alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 3-10 miembros sustituido o no sustituido;

Z representa  $\text{R}_3(\text{CO})$ ;

$\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  representan cada uno independientemente; H;

15  $\text{R}_3$ , independientemente para cada presencia, representa:

(a) aril-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5 a 7 miembros, cicloalquilo ( $\text{C}_{3-8}$ ), heterocicloalquilo, o heteroaril alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros sustituido o no sustituido; or

(b)  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ;

20  $\text{R}_8$  representa arilo de 5-7 miembros, aril alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros o heteroaril alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos;

$\text{R}_9$  representa H; and

25  $\text{R}_{10}$  representa hidroxilo, hidroxialquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ), o alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ) alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ); en donde, donde se indica, alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), hidroxialquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), aminoalquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), alquilamino ( $\text{C}_{1-6}$ ) alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ), alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ) alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), arilo de 5-7 miembros, aril alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros, cicloalquilo ( $\text{C}_{3-8}$ ), heterociclilo 3-10 miembros, heterociclilalquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 3-10 miembros, heterociclilalcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros, o heteroaril alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcocarbonilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), formilo, acilo, tioéster, tioacetato, tioformiato, alcoxilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio ( $\text{C}_{1-6}$ ), sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo ( $\text{C}_5\text{-C}_7$ ) alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), arilo ( $\text{C}_5\text{-C}_7$ ) y heteroarilo de 5-7 miembros.

30 alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), arilo ( $\text{C}_5\text{-C}_7$ ) y heteroarilo de 5-7 miembros.

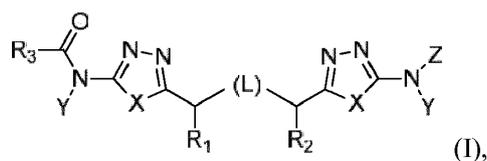
2. El compuesto para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que Y representa H.

3. El compuesto para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que cada aparición de  $\text{R}_3$  no es idéntica.

35 4. El compuesto para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde  $\text{R}_3$ , independientemente para cada presencia, representa arilalquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros, heteroarilalquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros, cicloalquilo ( $\text{C}_{3-8}$ ) o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde Y representa H,  $\text{R}_3$ , independientemente para cada presencia, representa arilalquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros, heteroarilalquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) de 5-7 miembros, cicloalquilo ( $\text{C}_{3-8}$ ) o heterocicloalquilo.

40 6. Una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

5 una X representa S y la otra X representa CH=CH, en donde cualquier átomo de hidrógeno de una unidad CH puede ser reemplazado por alquilo (C<sub>1-6</sub>);

Y, independientemente para cada presencia, representa H o CH<sub>2</sub>O(CO)<sub>R7</sub>;

R<sub>7</sub>, independientemente para cada presencia, representa H o alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino(C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterociclil-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, o heterociclil-alcoxi (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros sustituidos o no sustituidos;

10 Z representa R<sub>3</sub>(CO);

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> representan cada uno independientemente; H;

R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa:

(a) aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5 a 7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), heterocicloalquilo, o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos; or

15 (b) C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>);

R<sub>8</sub> representa arilo de 5-7 miembros, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos;

R<sub>9</sub> representa H; and

20 R<sub>10</sub> representa hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), o alcoxi (C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>); en donde, donde se indica, alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), alquilamino (C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>) alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo de 5-7 miembros, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), heterociclilo 3-10 miembros, heterociclilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, heterociclilalcoxi (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros, o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), formilo, acilo, tioéster, tioacetato, tioformiato, alcoxilo (C<sub>1-6</sub>), fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio (C<sub>1-6</sub>), sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo (C<sub>5-7</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo (C<sub>5-7</sub>) y heteroarilo de 5-7 miembros.

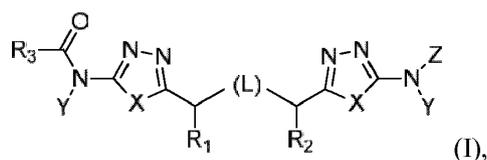
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que Y representa H.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7, en la que cada aparición de R<sub>3</sub> no es idéntica.

30 9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones. 6-8, en donde R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>) o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde Y representa H, R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>) o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

35 11. Un compuesto de fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

una X representa S y la otra X representa CH=CH, en donde cualquier átomo de hidrógeno de una unidad CH puede ser reemplazado por alquilo (C<sub>1-6</sub>);

Y, independientemente para cada presencia, representa H o CH<sub>2</sub>O(CO)<sub>R7</sub>;

- 5 R<sub>7</sub>, independientemente para cada presencia, representa H o alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilamino(C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), heterocicil-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, o heterocicil-alcoxi (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros sustituidos o no sustituidos;

Z representa R<sub>3</sub>(CO);

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> representan cada uno independientemente; H;

R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa:

- 10 (a) aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5 a 7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), heterocicloalquilo, o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos; or

(b) C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>);

R<sub>8</sub> representa arilo de 5-7 miembros, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros sustituidos o no sustituidos;

- 15 R<sub>9</sub> representa H; and

R<sub>10</sub> representa hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), o alcoxi (C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>); en donde, donde se indica, alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), alquilamino (C<sub>1-6</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>) alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo de 5-7 miembros, aril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), heterocicilo 3-10 miembros, heterocicilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, heterocicilalcoxi (C<sub>1-6</sub>) de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros, o heteroaril alquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo (C<sub>1-6</sub>), formilo, acilo, tioéster, tioacetato, tioformiato, alcoxilo (C<sub>1-6</sub>), fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio (C<sub>1-6</sub>), sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, sulfonilo, heterocicilo de 3-10 miembros, arilo (C<sub>5-7</sub>) alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo (C<sub>5-7</sub>) y heteroarilo de 5-7 miembros.

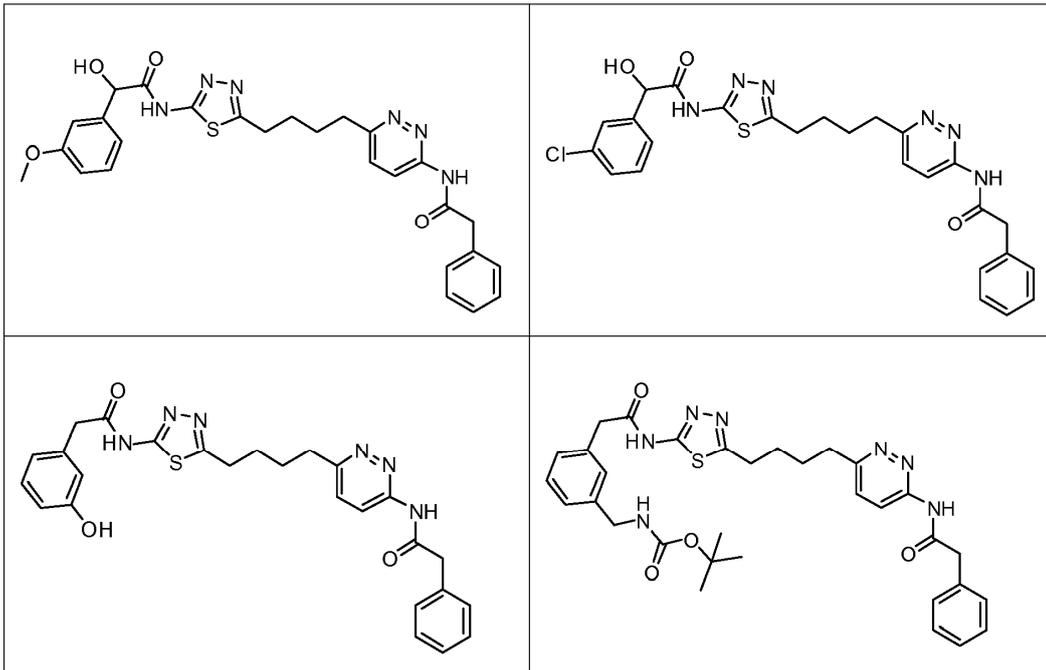
- 25 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que Y representa H.

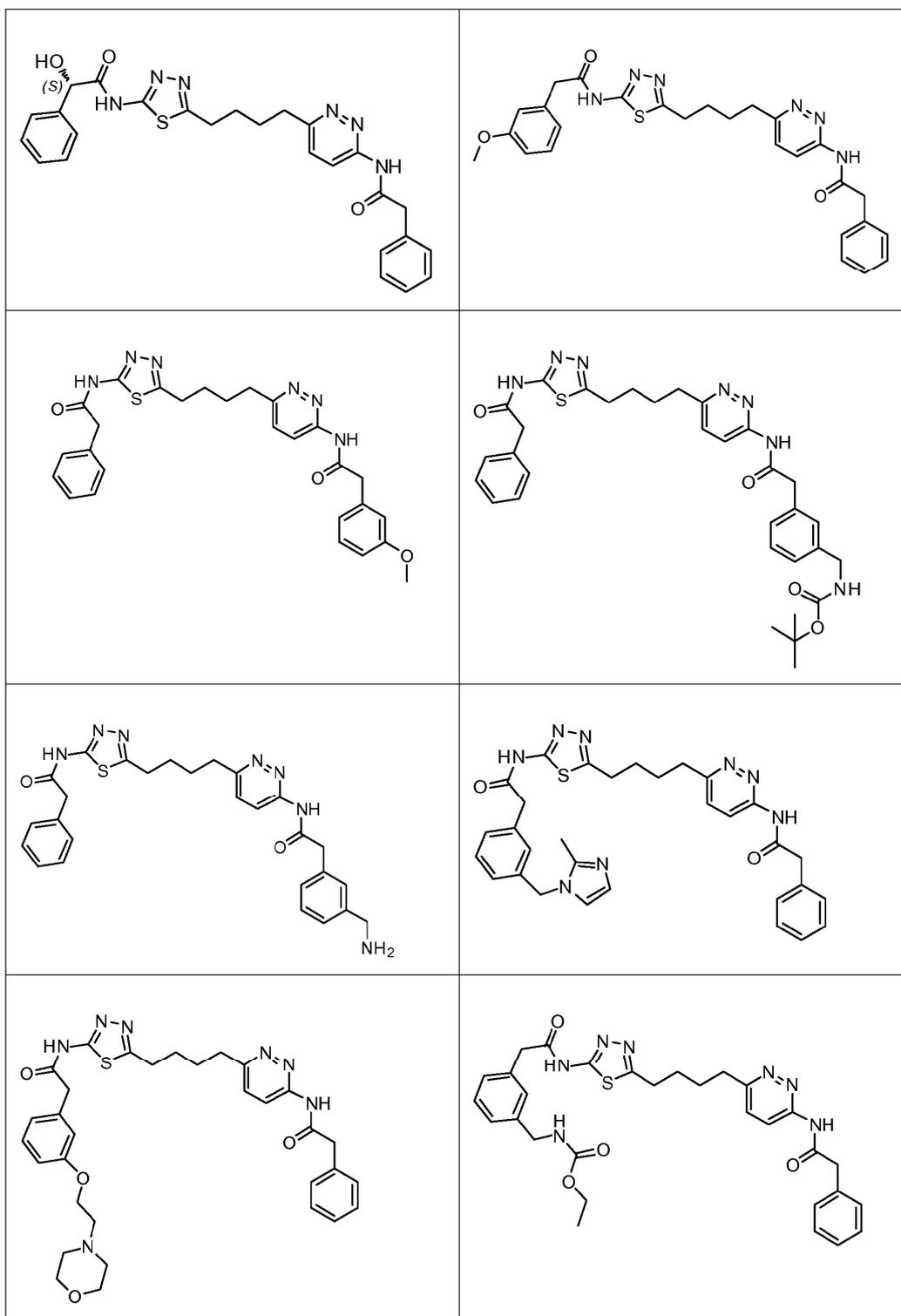
13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que cada aparición de R<sub>3</sub> no es idéntica.

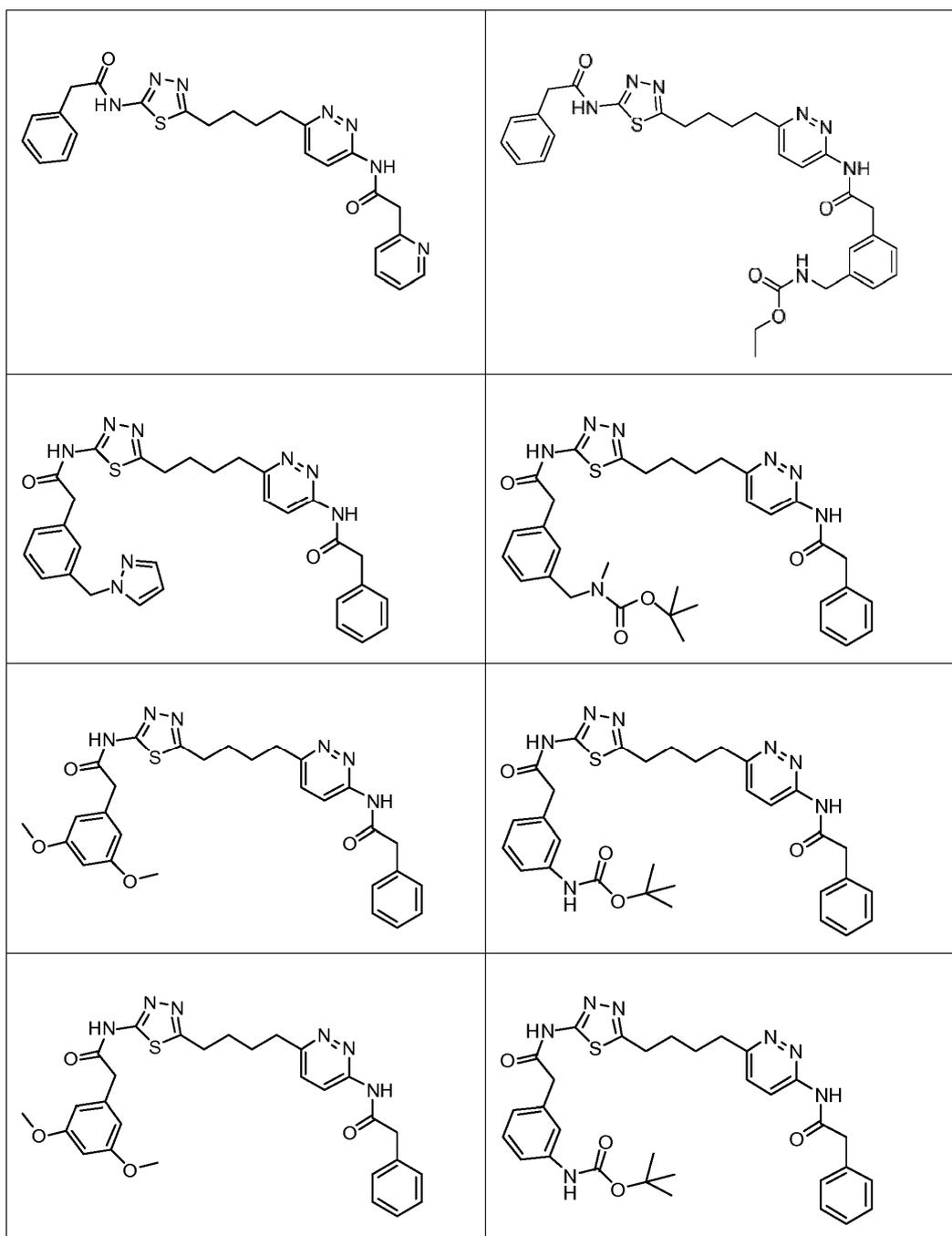
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>) o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

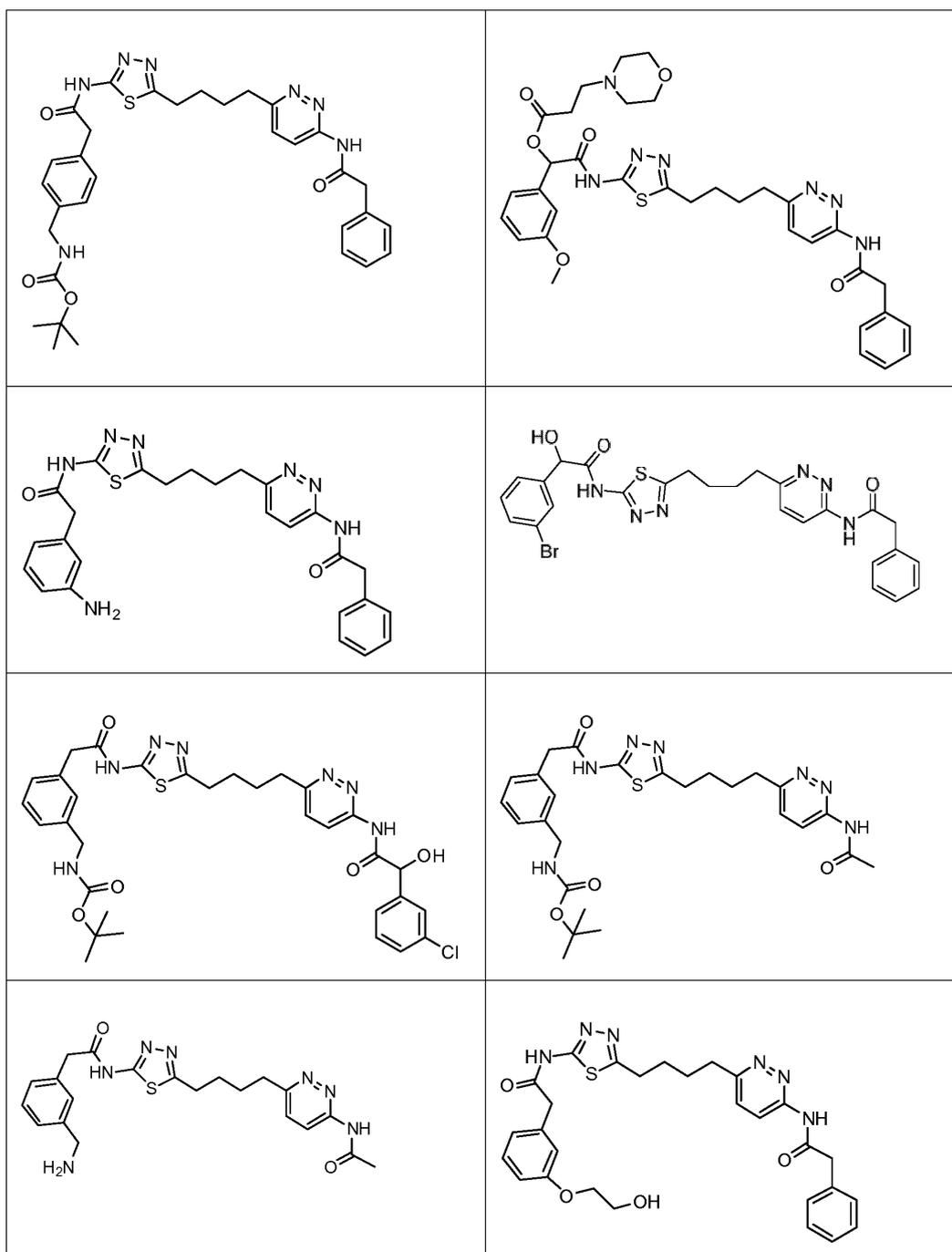
- 30 15. El compuesto de la reivindicación 11, en donde Y representa H, R<sub>3</sub>, independientemente para cada presencia, representa arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) de 5-7 miembros, cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>) o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

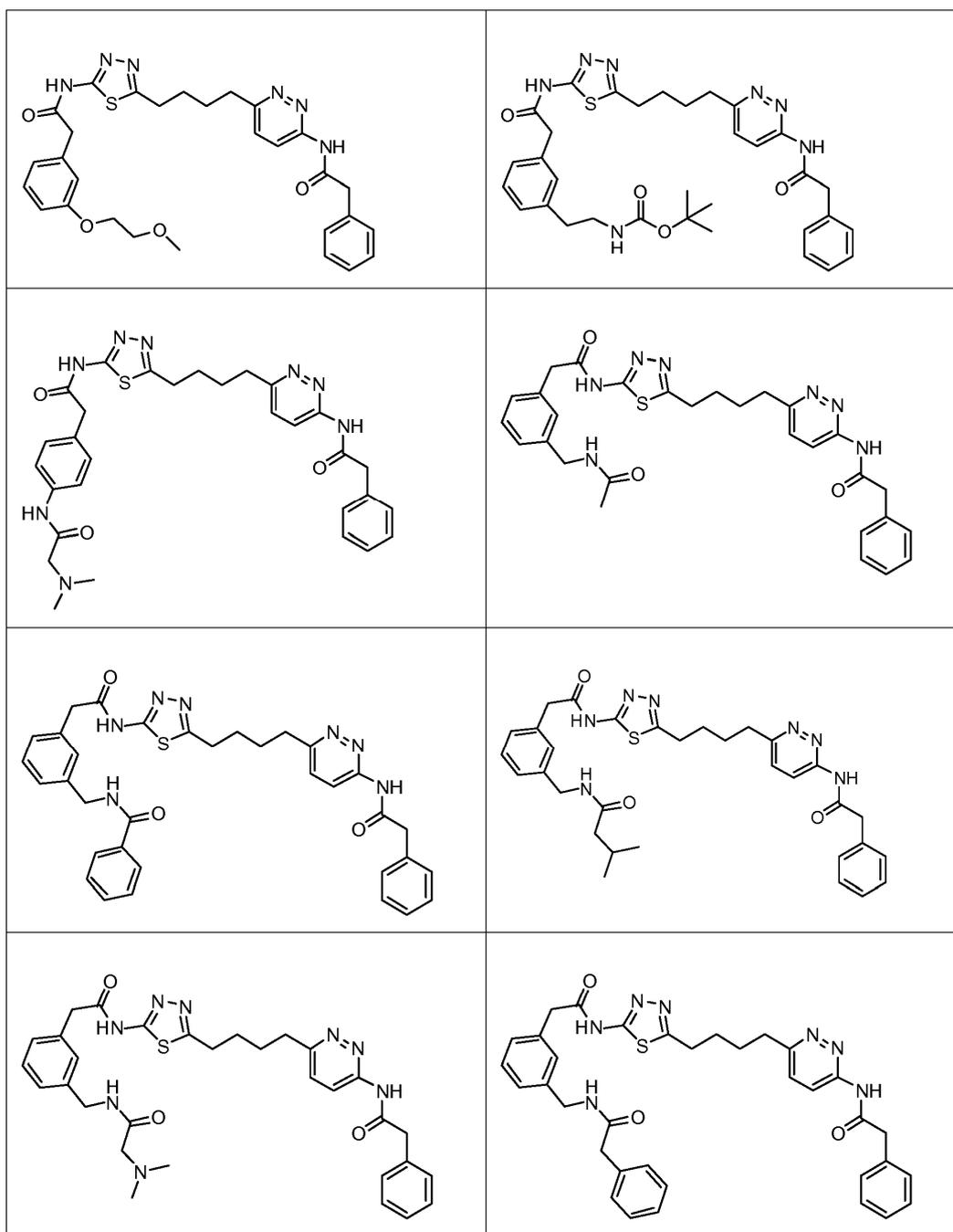
16. El compuesto de la reivindicación 11, seleccionado de la siguiente tabla:

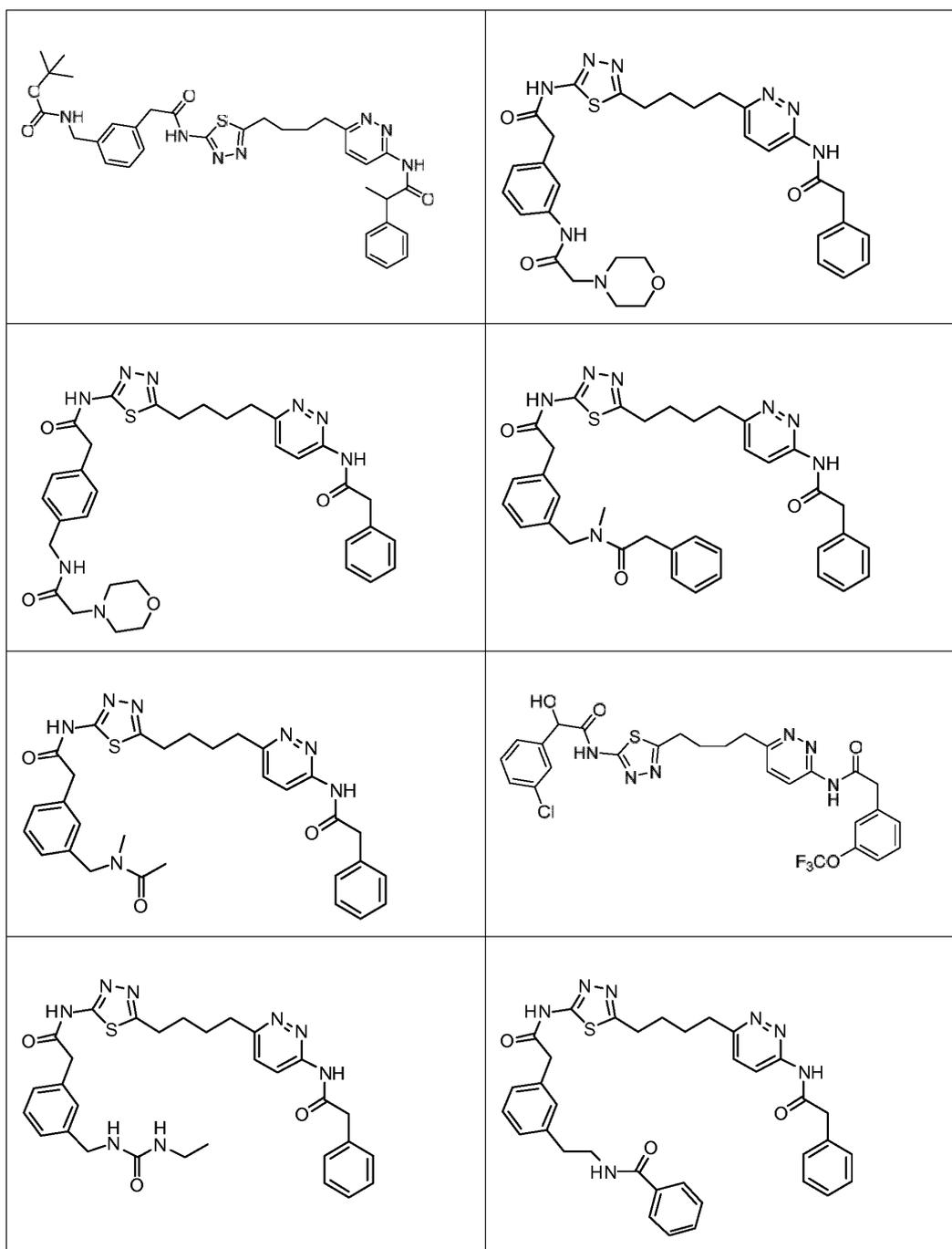


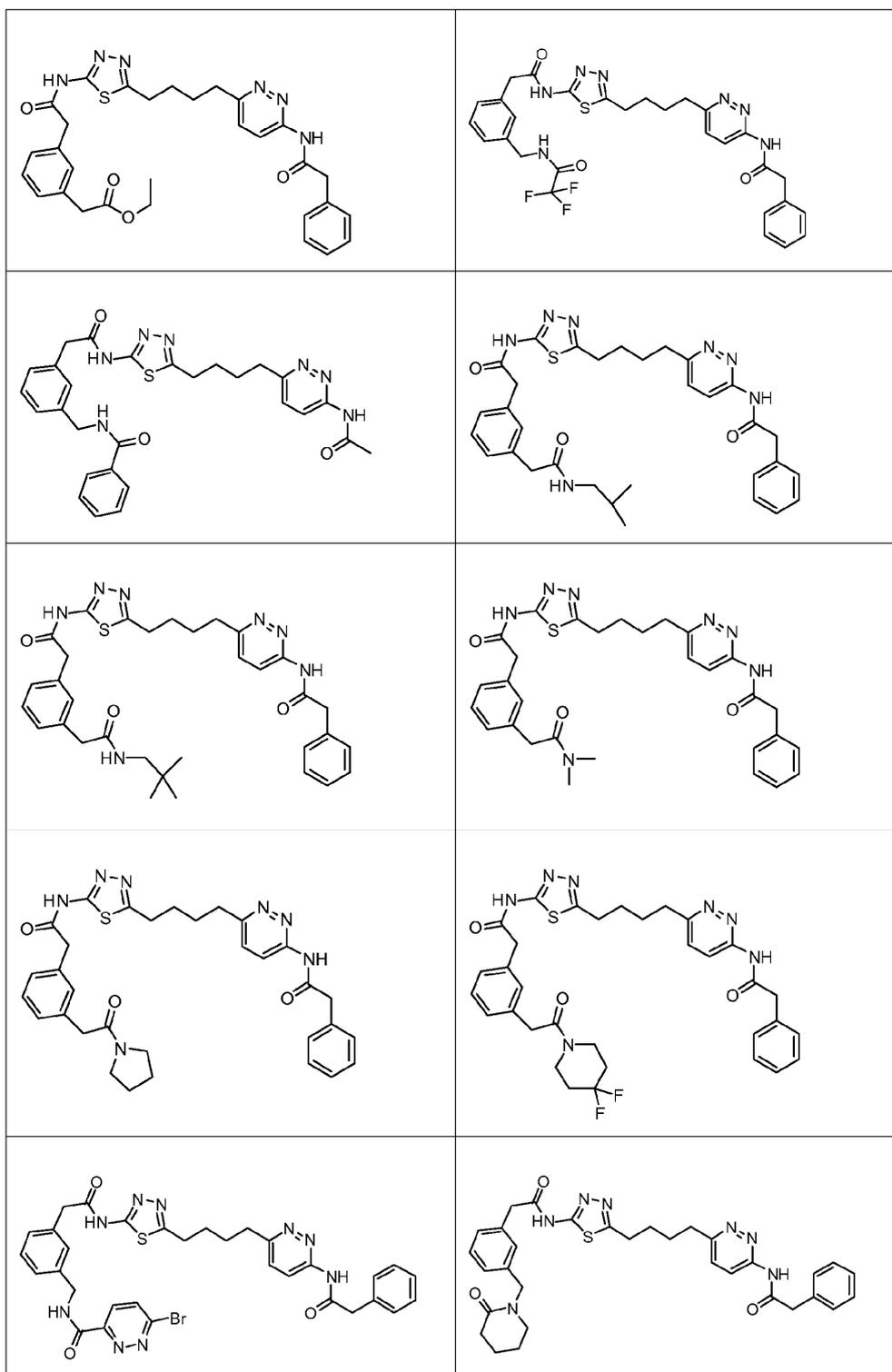




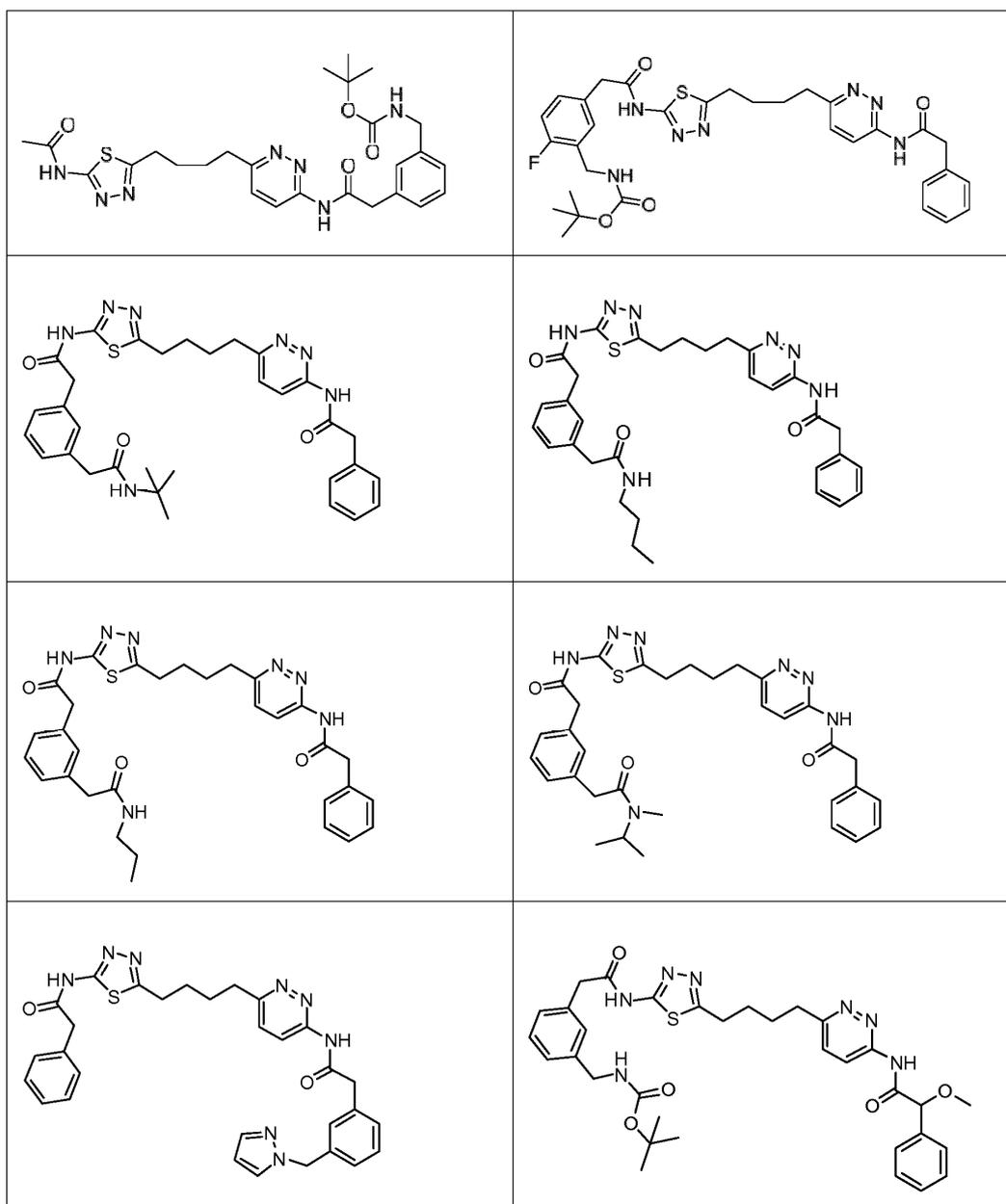


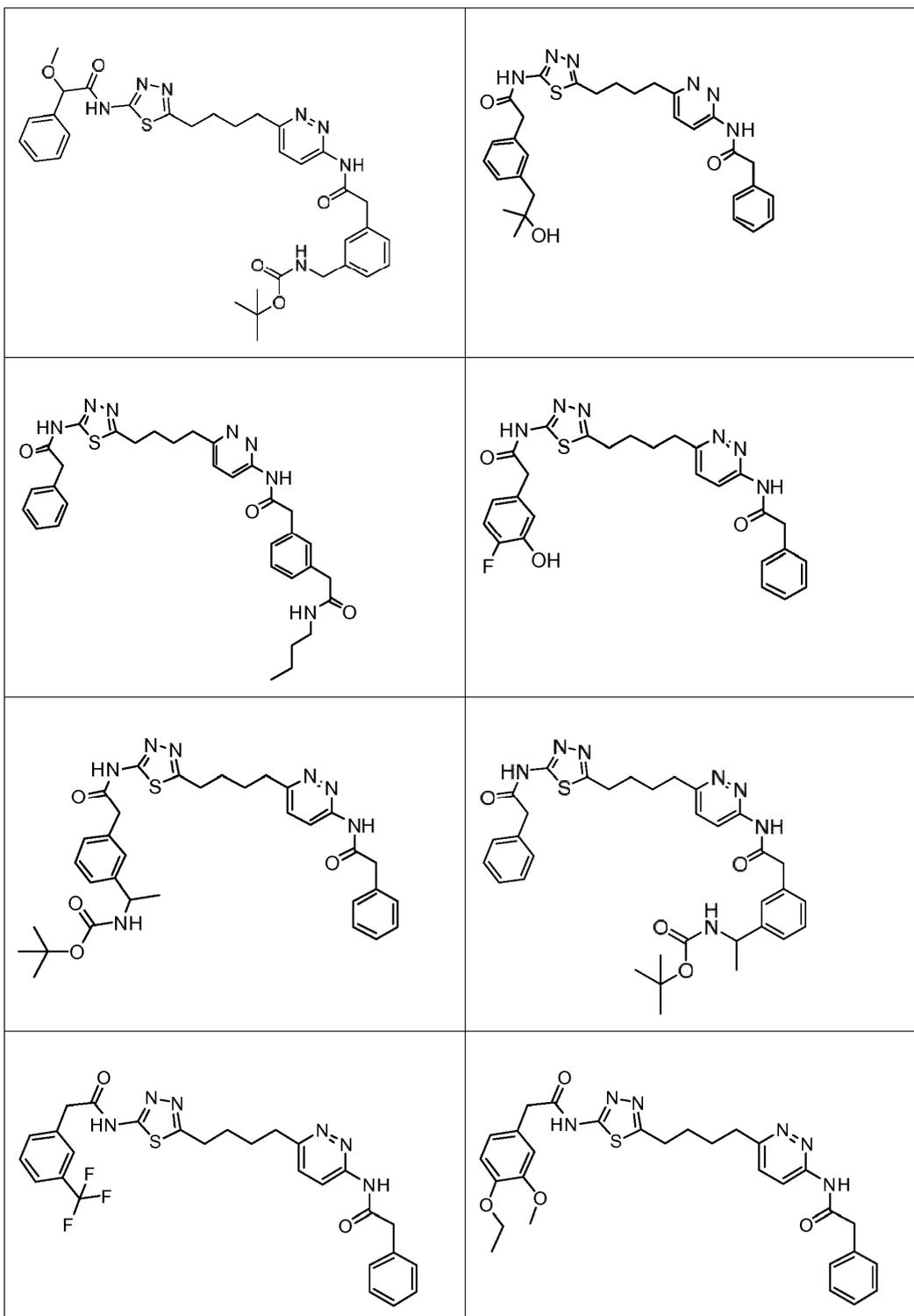


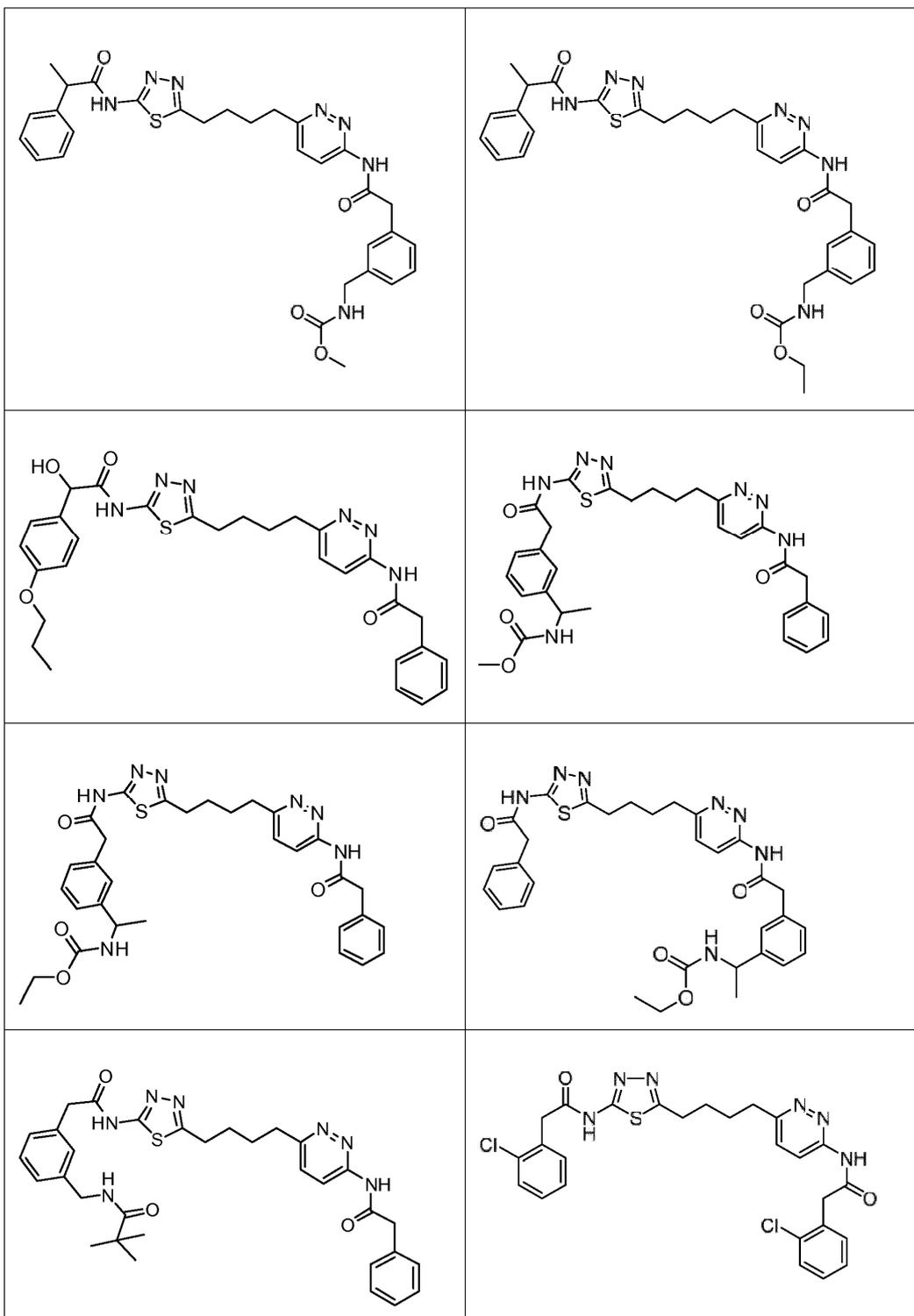


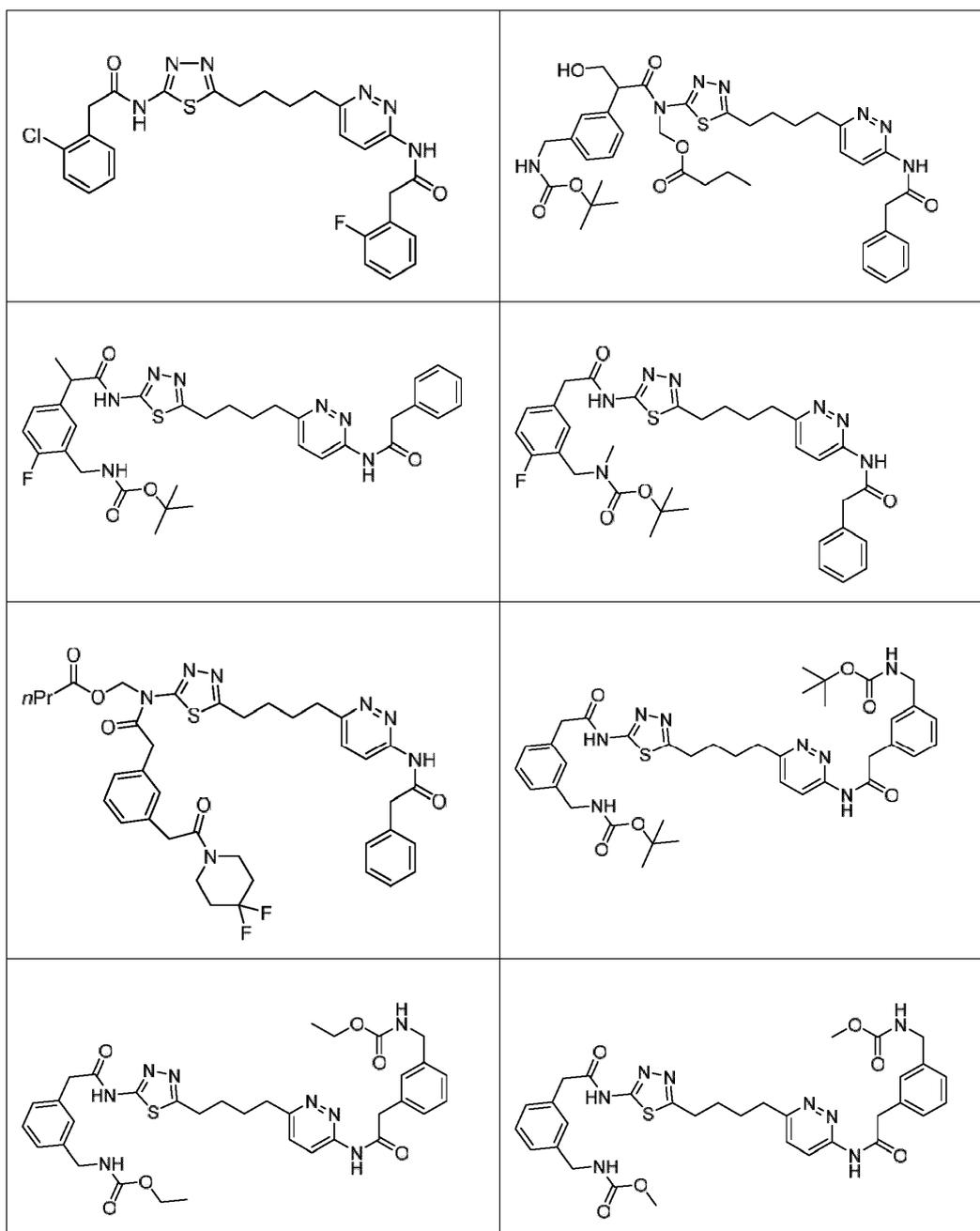


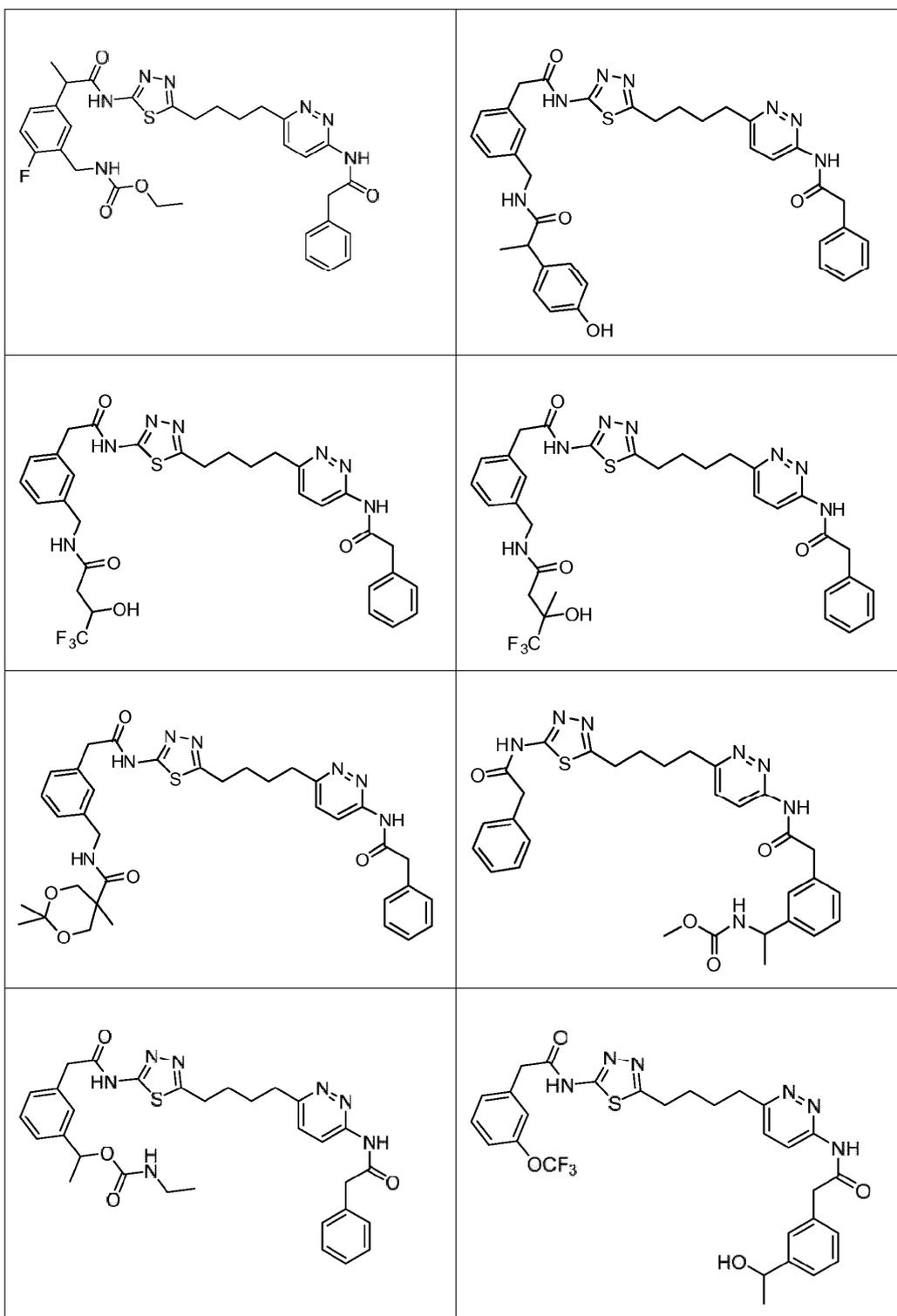


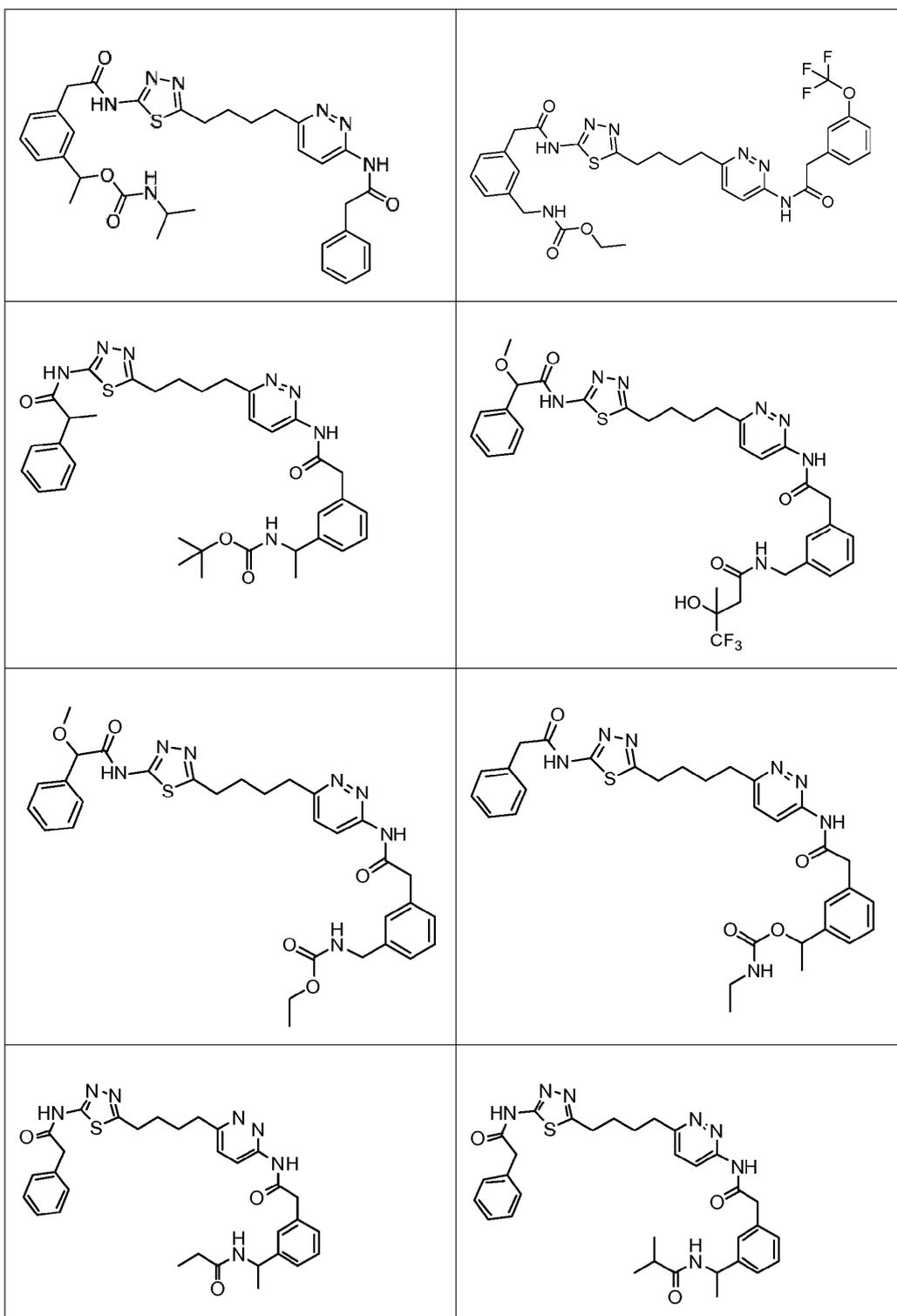


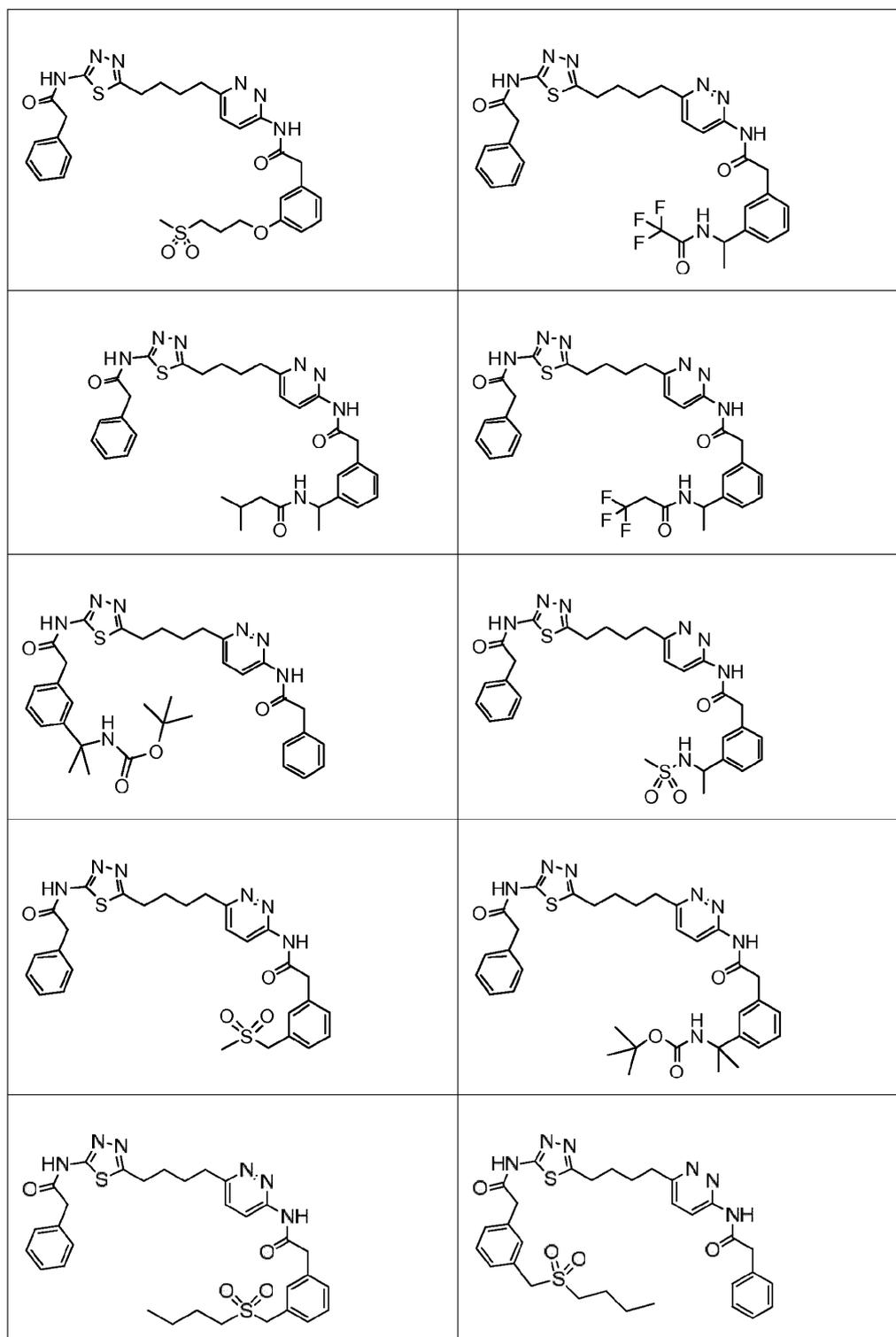


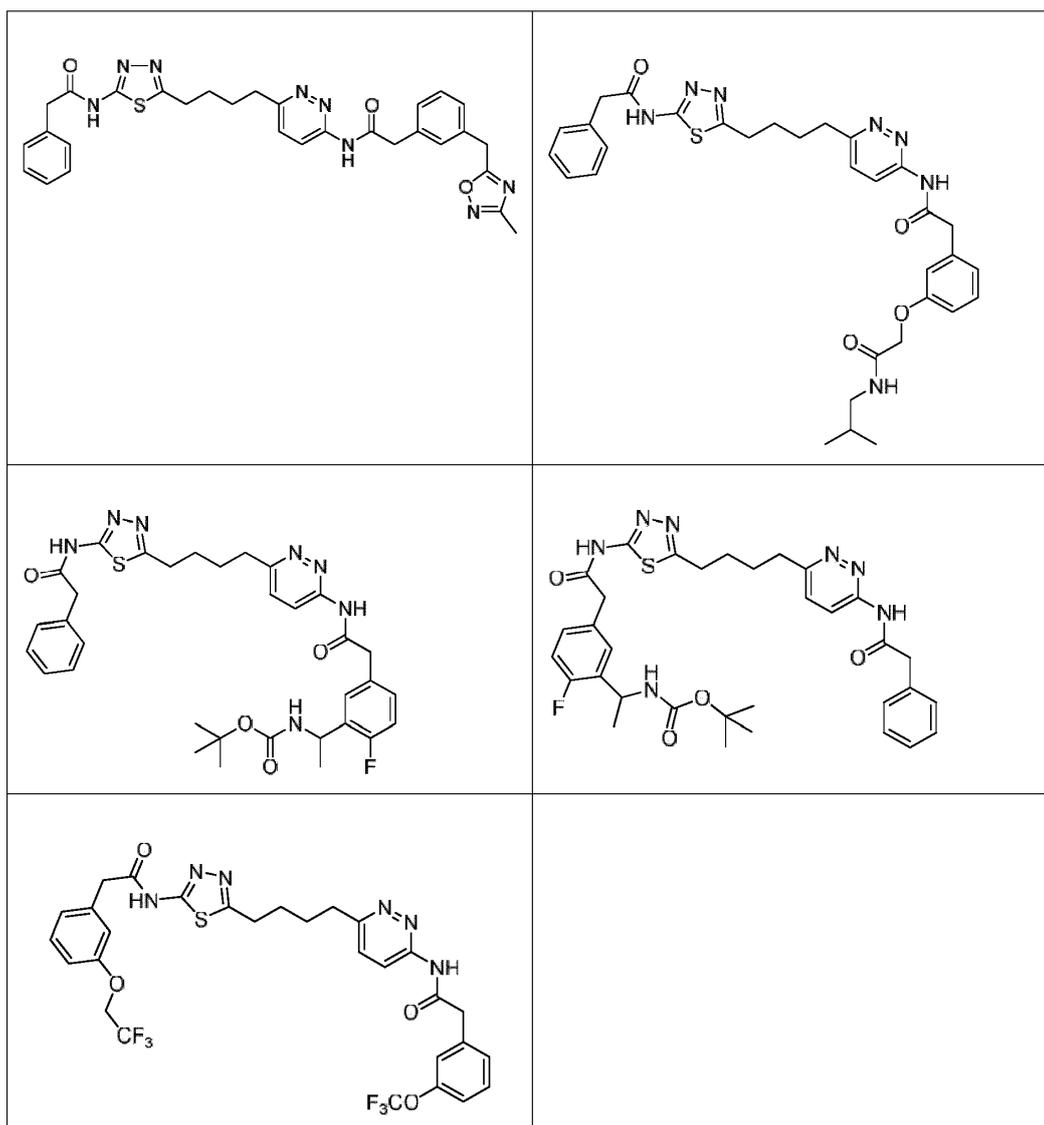












17. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso en el tratamiento del cáncer.

18. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer de células renales.

5 19. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

20. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer colorrectal.

21. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es leucemia mieloide aguda.

22. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer de mama.

23. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer de pulmón.

10 24. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es melanoma.

25. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer de ovario.

Figura 1

