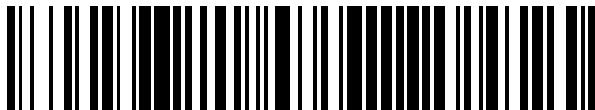


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 880 347**

(51) Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61K 31/4995** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2017 PCT/US2017/038549**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017 WO17223202**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2017 E 17735296 (0)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 3475276**

---

(54) Título: **Derivados de tiazol útiles como inhibidores de IDH1 mutante para el tratamiento del cáncer**

(30) Prioridad:

**22.06.2016 US 201662353298 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.11.2021**

(73) Titular/es:

**THE UNITED STATES OF AMERICA, AS  
REPRESENTED BY THE SECRETARY,  
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN  
SERVICES (50.0%)**  
**National Institutes of Health, Office of  
Technology Transfer, 6011 Executive, Boulevard,  
Suite 325MSC 7660  
Bethesda, MD 20892-7660, US y  
THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT  
CHAPEL HILL (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**BOXER, MATTHEW BRIAN;  
WANG, XIAODONG;  
BRIMACOMBE, KYLE RYAN;  
EMILY DAVIS, MINDY IRENE;  
FANG, YUHONG;  
HALL, MATTHEW;  
JADHAV, AJIT;  
KARAVADHI, SURENDRA;  
LIU, LI;  
MARTINEZ, NATALIA;  
MCIVER, ANDREW LOUIS;  
PRAGANI, RAJAN;  
ROHDE, JASON MATTHEW;  
SIMEONOV, ANTON;  
ZHAO, WEI y  
SHEN, MIN**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 880 347 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

Derivados de tiazol útiles como inhibidores de IDH1 mutante para el tratamiento del cáncer

5 Antecedentes

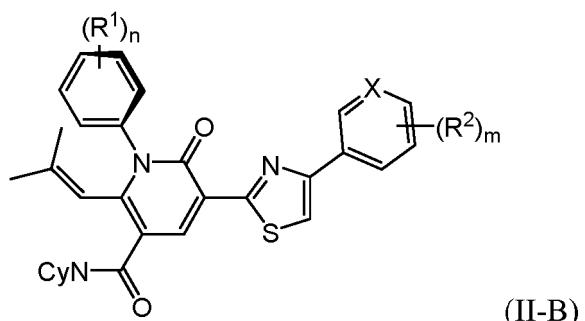
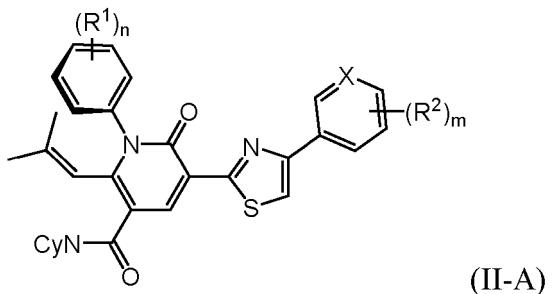
La isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1, número de acceso de proteína NP\_005887.2) es una enzima cuya función normal es convertir isocitrato en α-cetoglutarato. Las formas mutadas de esta enzima, más comúnmente IDH1(R132H), en la que la arginina 132 está mutada a histidina, son comunes en una diversidad de cánceres, incluido el glioma, el 10 colangiocarcinoma, el condrosarcoma y la LMA. La mutación IDH1(R132H, R132C, R132S) y las mutaciones de IDH1 similares son mutaciones con ganancia de función que dan como resultado que la enzima adquiera la capacidad de catalizar la reducción dependiente de NADPH de la α-cetoglutarato a R-2-hidroxiglutarato (2HG). Se ha demostrado que los niveles elevados de 2HG conducen a un riesgo elevado de tumores cerebrales en seres humanos. La 2HG se describe como un oncometabolito, y un modo de acción propuesto es que conduce a la hipermetilación de histonas y 15 provoca la diferenciación de células inhibidas y el desarrollo de células cancerosas.

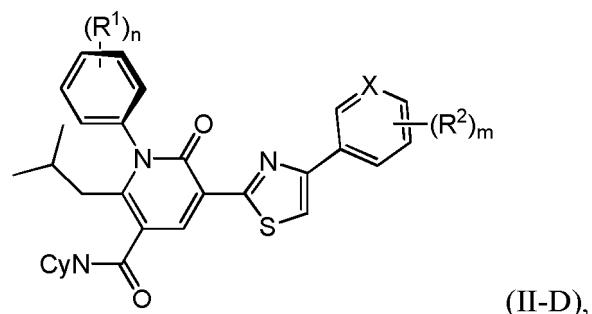
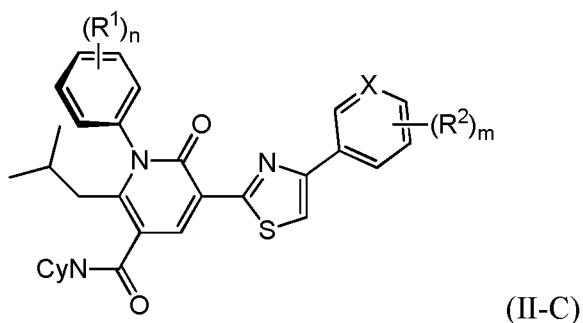
IDH1 mutante es una diana atractiva para las opciones terapéuticas contra el cáncer. La inhibición de IDH1 mutante reduce los niveles de 2HG. Se espera que niveles más bajos de 2HG den como resultado menos células cancerosas indiferenciadas. Adicionalmente, se espera que la inhibición de IDH1 mutante tenga poco efecto sobre las células no cancerosas, dado que estas células no expresan la mutación de IDH1 dando como resultado una toxicidad más baja que los agentes antineoplásicos citotóxicos típicos.

Por estos motivos, se necesitan inhibidores de IDH1 mutante como opciones terapéuticas contra el cáncer. La presente divulgación proporciona inhibidores de IDH1 mutante y posee ventajas adicionales que se exponen en las siguientes descripciones. Cabe señalar que Zheng *et al.* (ACS Med. Chem. Lett. 2013 (4) 542-546) divulan la investigación cristalográfica y la inhibición selectiva de la isocitrato deshidrogenasa mutante.

Sumario

30 La presente invención proporciona un compuesto atropisómero de fórmula II-A, II-B, II-C o II-D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





5 en donde:

CyN es un grupo amina cíclica unido mediante un átomo de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

X es C o N;

10 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)amino;

cada uno de m y n es independientemente 1, 2 o 3 y  
al menos un grupo R<sup>1</sup> es un sustituyente orto.

15 Además, el atropisómero de fórmula II-A, II-B, II-C o II-D está presente en exceso de su enantiómero correspondiente.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal como se ha proporcionado anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 También se proporciona un compuesto o una sal o una composición, como se ha proporcionado anteriormente, para su uso en un método para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación IDH1, en donde la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de a-cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente.

25 Preferentemente, la mutación IDH1 es una mutación IDH1 R132H o IDH1 R132C.

Preferentemente, el cáncer es glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide aguda, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, sarcoma, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma no Hodgkin, astrocitoma, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinomas, condrosarcoma o cáncer de colon. También se proporciona un compuesto o una sal o composición, como se ha proporcionado anteriormente, para su uso en un método para tratar la enfermedad de Ollier o el síndrome de Maffucci.

Descripción detallada

### 35 TERMINOLOGÍA

Los compuestos se describen usando la nomenclatura convencional. A menos que se defina de otra manera, todos los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

40 Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino que más bien denotan la presencia de al menos uno de los elementos a los que se hace referencia. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende (n)"

"que tiene(n)", "que incluye(n)" y "que contiene(n)" se han de interpretar como expresiones abiertas (es decir, que significan "que incluye(n), pero no se limitan a").

- 5 La enumeración de intervalos de valores tiene por objeto simplemente servir como método abreviado de hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, salvo que se indique lo contrario en el presente documento y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara de manera individual en el presente documento. Los valores extremos de todos los intervalos se incluyen dentro del intervalo y pueden combinarse de manera independiente.
- 10 Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como"), está destinado a ilustrar y no supone una limitación al alcance de la divulgación a menos que se reivindique de otra manera. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva ha de interpretarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención. A menos que se defina de otra manera, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica de la presente divulgación.

15 Además, la divulgación incluye todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para que incluya una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo Markush, también se divulga cada subgrupo de los elementos y cualquier elemento o elementos pueden eliminarse del grupo.

20 25 Se entiende que todos los compuestos incluyen todos los isómeros posibles de los átomos que aparecen en los compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números básicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ .

30 35 La fórmula I incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I.

La fórmula II incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de fórmula II y todas las subfórmulas tales como fórmulas II-A y II-B.

40 45 El término abierto "que comprende" incluye los términos intermedios y cerrados "que consiste esencialmente en" y "que consiste en".

El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Cuando se sustituyen restos aromáticos con un grupo oxo, el anillo aromático se reemplaza con el anillo parcialmente insaturado correspondiente. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una piridona. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción y la formulación posterior en un agente terapéutico eficaz.

50 55 Se usa un guion que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente.

60 "Alquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, en general de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono. La expresión alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se usa en el presente documento, indica un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Otras realizaciones incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 o 2 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. Cuando se usa alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>n</sub> junto con otro grupo, por ejemplo, -alquil(fenilo) C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, el grupo indicado, en este caso fenilo, está unido directamente por un enlace covalente sencillo (alquilo C<sub>0</sub>) o está unido por una cadena alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, en este caso 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los alquilos también pueden unirse a través de otros grupos tales como heteroátomos como en -O-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 3-metilbutilo, t-butilo, n-pentilo y sec-pentilo.

65 "Alquenilo" es un grupo hidrocarburo alifático, de cadena lineal o ramificada, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

"Alquinilo" es un grupo hidrocarburo alifático, de cadena lineal o ramificada, que tiene uno o más triples enlaces doble carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, que tiene el número especificado de átomos de carbono.

5 "Alcoxi" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido covalentemente al grupo que sustituye por un puente de oxígeno (-O-). Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi. De manera similar, un grupo "alquilito" o un "tioalquilo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, con el número de átomos indicado, unido covalentemente al grupo que sustituye por un puente de azufre (-S-).

10 "Halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

15 "Amina cíclica" (CyN) es un heterociclo que contiene nitrógeno que es un grupo cíclico saturado, insaturado o aromático, que tiene el número indicado de átomos en el anillo, que contiene de 1 a aproximadamente 3 heteroátomos más, elegidos entre N, O y S, siendo el resto de los átomos en el anillo, carbonos. Los grupos amina cíclicos incluyen grupos amina puenteados tales como 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano. Los ejemplos de grupos amina cíclicos incluyen piperazina, piperidina, tiazol y grupos amina cíclicos puenteados tales como grupos 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano.

20 "Composiciones farmacéuticas" significa composiciones que comprenden al menos un principio activo, tal como un compuesto o sal de fórmula (I) y al menos otra sustancia, tal como un vehículo. Las composiciones farmacéuticas cumplen los criterios GMP (buenas prácticas de fabricación, por sus siglas en inglés) de la FDA de los Estados Unidos, para fármacos para seres humanos o no humanos.

25 "Vehículo" significa un diluyente, excipiente o vehículo con el cual se administra un compuesto activo. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa una sustancia, por ejemplo, excipiente, diluyente o vehículo, que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable y que incluye un vehículo que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye tanto uno como más de uno de dichos vehículos.

30 30 Un "paciente" significa un ser humano o un animal no humano que necesita tratamiento médico. El tratamiento médico puede incluir tratamiento de una afección existente, tal como una enfermedad o trastorno o tratamiento de diagnóstico. Preferentemente, el paciente es un paciente humano.

35 "Proporcionar" significa dar, administrar, comercializar, distribuir, transferir (con o sin fines de lucro), fabricar, componer o dispensar.

40 "Tratamiento" o "tratar" significa proporcionar un compuesto activo a un paciente en una cantidad suficiente para reducir de manera mensurable cualquier síntoma del cáncer, ralentizar la progresión de cáncer o provocar la regresión del cáncer. Opcionalmente, el tratamiento del cáncer se puede comenzar antes de que el paciente presente síntomas de la enfermedad.

45 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición farmacéutica significa una cantidad eficaz, cuando se administran a un paciente, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejoría de los síntomas, disminución de la progresión del cáncer o una regresión del cáncer.

50 Un cambio significativo es cualquier cambio detectable que es significativo a nivel estadístico en un ensayo paramétrico estándar de significancia estadística tal como el ensayo T de Student, donde  $p < 0,05$ .

## 50 DESCRIPCIÓN QUÍMICA

55 Los compuestos de fórmula I o fórmula II pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, por ejemplo, átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos de formas ópticamente activas. Para los compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser además mezclas de diastereómeros. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, están incluidos todos los isómeros ópticos en forma pura y las mezclas de los mismos. En estas situaciones, los enantiómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener por síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede realizar, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral. Todas las formas están contempladas en el presente documento independientemente de los métodos usados para obtenerlas.

60 65 Todas las formas (por ejemplo solvatos, isómeros ópticos, formas enantioméricas, tautómeros, polimorfos, compuestos libres y sales) de un agente activo, se pueden emplear bien solas o en combinación.

El término "quiral" se refiere a moléculas, que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen espectral.

5 El término "atropisómeros" se refiere a estereoisómeros conformacionales que tienen lugar cuando la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula se evita o se ralentiza en gran medida, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace sencillo son asimétricos, es decir, no requieren un estereocentro. Cuando la barrera rotacional alrededor del enlace sencillo es suficientemente alta y la interconversión entre las conformaciones es lo suficiente lenta, se puede permitir la separación y el aislamiento de las especies isoméricas. Los atropisómeros pueden ser enantiómeros sin un átomo asimétrico individual.

10 Como se usa en el presente documento, un atropisómero "sustancialmente libre" de su enantiómero correspondiente significa que la composición contiene al menos el 90 % en peso de un atropisómero y el 10 % en peso o menos de su atropisómero estereoisomérico. En algunas realizaciones, la composición contiene al menos el 95 % en peso de un atropisómero y el 5 % en peso o menos de su estereoisómero. En algunas realizaciones, la composición contiene al menos el 98 % en peso de un atropisómero y el 2 % en peso o menos de su estereoisómero. Como alternativa, las cantidades relativas del isómero predominante y cualquiera del enantiómero secundario es al menos 9:1 o al menos 19:1 o al menos 98:2. En algunas realizaciones, la composición contiene al menos el 99 % en peso de un atropisómero y el 1 % en peso o menos de su estereoisómero. En algunas realizaciones, la composición contiene al menos el 99,5 % en peso de un atropisómero y el 0,5 % en peso o menos de su estereoisómero.

15 20 Un atropisómero que está presente "en exceso" de su enantiómero correspondiente o una "mezcla enantioenriquecida" significa que el atropisómero está presente en una cantidad mayor que su enantiómero, haciendo que la mezcla de atropisómeros sea ópticamente activa. Habitualmente esto significa que el compuesto presente "en exceso" predomina en al menos una proporción 60/40 sobre su enantiómero.

25 30 35 La barrera de energía para la racemización térmica de los atropisómeros se puede determinar por el impedimento estérico para la rotación libre de uno o más enlaces de los que forman un eje quiral. Determinados compuestos biarilo exhiben atropisomerismo cuando la rotación alrededor de un enlace interanular que carece de simetría C2 está restringido. La barrera de energía libre para la isomerización (enantiomerización) es una medida de la estabilidad del enlace interanular con respecto a la rotación. La excitación óptica y térmica pueden promover la racemización de dichos isómeros, dependiendo de factores electrónicos y estéricos.

40 45 Los compuestos ortosustituidos, que incluyen dos anillos aromáticos o pseudoaromáticos, pueden exhibir este tipo de isomerismo rotacional, conformacional. Dichos compuestos son atropisómeros quirales, enantioméricos, donde el enlace interanular  $sp^2-sp^2$  carbono-carbono o  $sp^2-sp^2$  carbono-nitrógeno entre los anillos tiene una barrera de energía suficientemente alta para evitar la rotación libre y donde los sustituyentes orto en los anillos aromáticos o pseudoaromáticos hacen que la molécula sea asimétrica.

50 55 60 La interacción estérica entre los sustituyentes orto de los diferentes anillos es suficientemente grande para hacer que la conformación plana sea un máximo de energía. Dos enantiómeros quirales no planos, axiales, existen después como atropisómeros, cuando su interconversión es suficientemente lenta de modo que se puedan aislar entre sí. Por definición, se define que existe atropisomerismo cuando los isómeros tienen una semivida,  $t_{1/2}$ , de al menos 1.000 segundos, lo cual es una barrera de energía libre de  $22,3 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $93,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) a 300 K (Oki, M. "Recent Advances in Atropisomerism," Topics in Stereochemistry (1983) 14:1). Las líneas en negrita y las líneas discontinuas en las figuras mostradas anteriormente indican los restos o porciones de la molécula, que están estéricamente restringidas debido a la barrera de energía rotacional. Los restos en negrita existen ortogonalmente sobre el plano de la página y los restos con línea discontinua existen ortogonalmente por debajo del plano de la página. La parte "normal" de la molécula está en el plano de la página.

65 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos, que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o de los grupos en el espacio.

70 75 80 El término "diastereoisómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis, cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

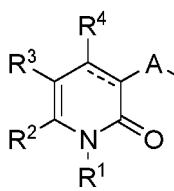
85 90 El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto, que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en una reacción o proceso químico.

- Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen de forma general el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro.
- 10 Una "mezcla racémica" o "racemato" es una mezcla equimolar (o 50:50) de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica. Se puede producir una mezcla racémica cuando no ha habido estereoselectividad o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico.
- 15 Los "tautómeros" o "formas tautoméricas" son isómeros constitucionales que se interconvierten fácilmente, normalmente por la migración de un átomo de hidrógeno combinado con un intercambio de un enlace sencillo y un doble enlace.
- 20 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen derivados de los compuestos divulgados en los cuales el compuesto parental se modifica formando sales de adición de ácido o base, inorgánicas y orgánicas, no tóxicas, del mismo. Las sales de los presentes compuestos pueden sintetizarse a partir de un compuesto parental que contenga un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similar) o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se llevan a cabo habitualmente en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando es posible. Las sales de los presentes compuestos incluyen además solvatos de los compuestos y de las sales del compuesto.
- 25
- 30 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales de ácido no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mállico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH donde n es 0-4 y similares. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en G. Steffen Paulekuhn, et al., Journal of Medicinal Chemistry 2007, 50, 6665 y Handbook of Pharmaceutical Acceptable Salts: Properties, Selection and Use, P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth Editors, Wiley-VCH, 2002.
- 40

#### DESCRIPCIÓN QUÍMICA

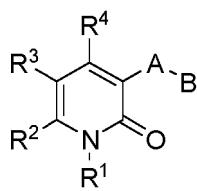
- 45 En el presente documento se divultan moléculas que inhiben el IDH1 mutante.

Además de los compuestos de fórmula I, fórmula II, la divulgación también describe compuestos en los que las variables, por ejemplo, A, B, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, Z, R<sup>1</sup> a R<sup>26</sup> muestran las definiciones siguientes. La divulgación describe todas las combinaciones de estas definiciones siempre que den como resultado un compuesto estable. La divulgación describe la fórmula (I) siguiente



Fórmula (I).

Opcionalmente, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula (IA)



5      R<sup>1</sup> es un fenilo o piridilo sustituido por 0-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)fenilo, -O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)fenilo, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OR<sup>5</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>.

10     R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo.

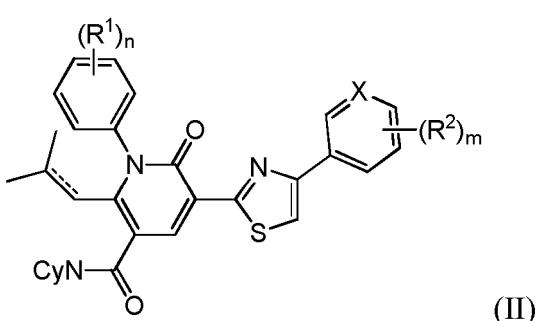
15     R<sup>3</sup> es C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

20     R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25     A es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 átomos en el anillo que tiene de 1 a 4 átomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S, en donde A está sustituido con 0-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> y -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

30     B es un fenilo o piridilo sustituido con 0-3 sustituyentes independientemente elegidos entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo, -O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OR<sup>9</sup>.

35     El compuesto de fórmula I puede ser un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



40     CyN es un grupo amina cíclica unido mediante un átomo de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. Opcionalmente, CyN está sin sustituir o sustituido con un grupo metilo.

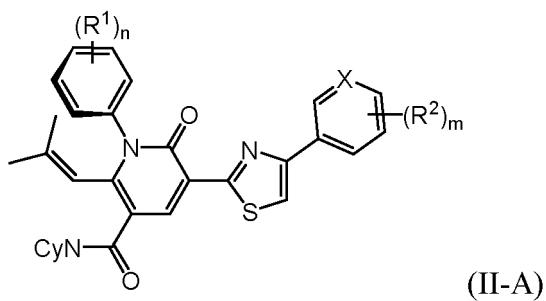
45     X es C o N.

50     Cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)amino.

55     m y n son cada uno independientemente 1, 2 o 3.

60     ----- representa tanto un enlace sencillo como un doble enlace,

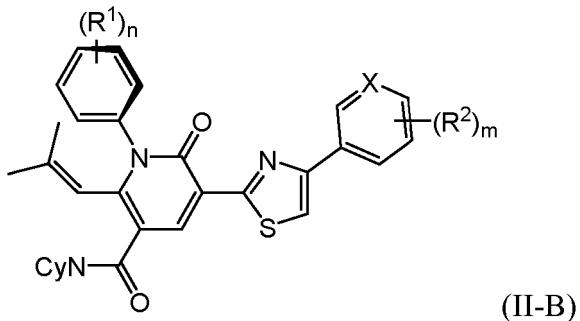
65     La invención reivindicada proporciona un atropisómero de fórmula II-A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En la fórmula II-A, al menos un grupo R<sup>1</sup> es un sustituyente orto.

- 5 Además, el atropisómero de fórmula II-A se presenta en exceso de su enantiómero correspondiente.

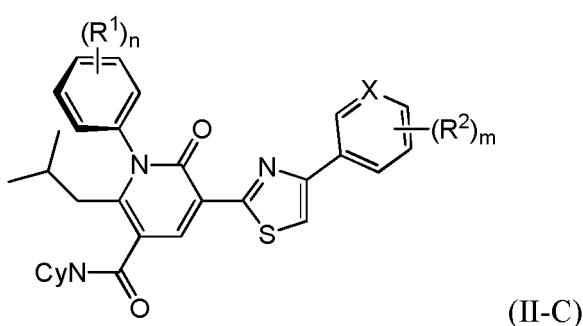
La invención reivindicada también proporciona un atropisómero de fórmula II-B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En la fórmula II-B, al menos un grupo R<sup>1</sup> es un sustituyente orto.

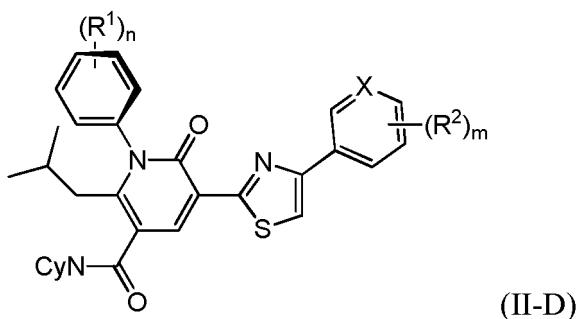
- Además, el atropisómero de fórmula II-B se presenta en exceso de su enantiómero correspondiente.

15 La invención reivindicada también proporciona un atropisómero de fórmula II-C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 En la fórmula II-C, al menos un grupo R<sup>1</sup> es un sustituyente orto. Además, el atropisómero de fórmula II-C está presente en exceso de su enantiómero correspondiente.

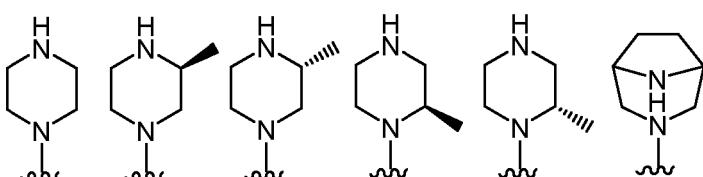
25 La invención reivindicada también proporciona un atropisómero de fórmula II-D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En la fórmula II-D, al menos un grupo  $R^1$  es un sustituyente orto. Además, el atropisómero de fórmula II-D está presente en exceso de su enantiómero correspondiente.

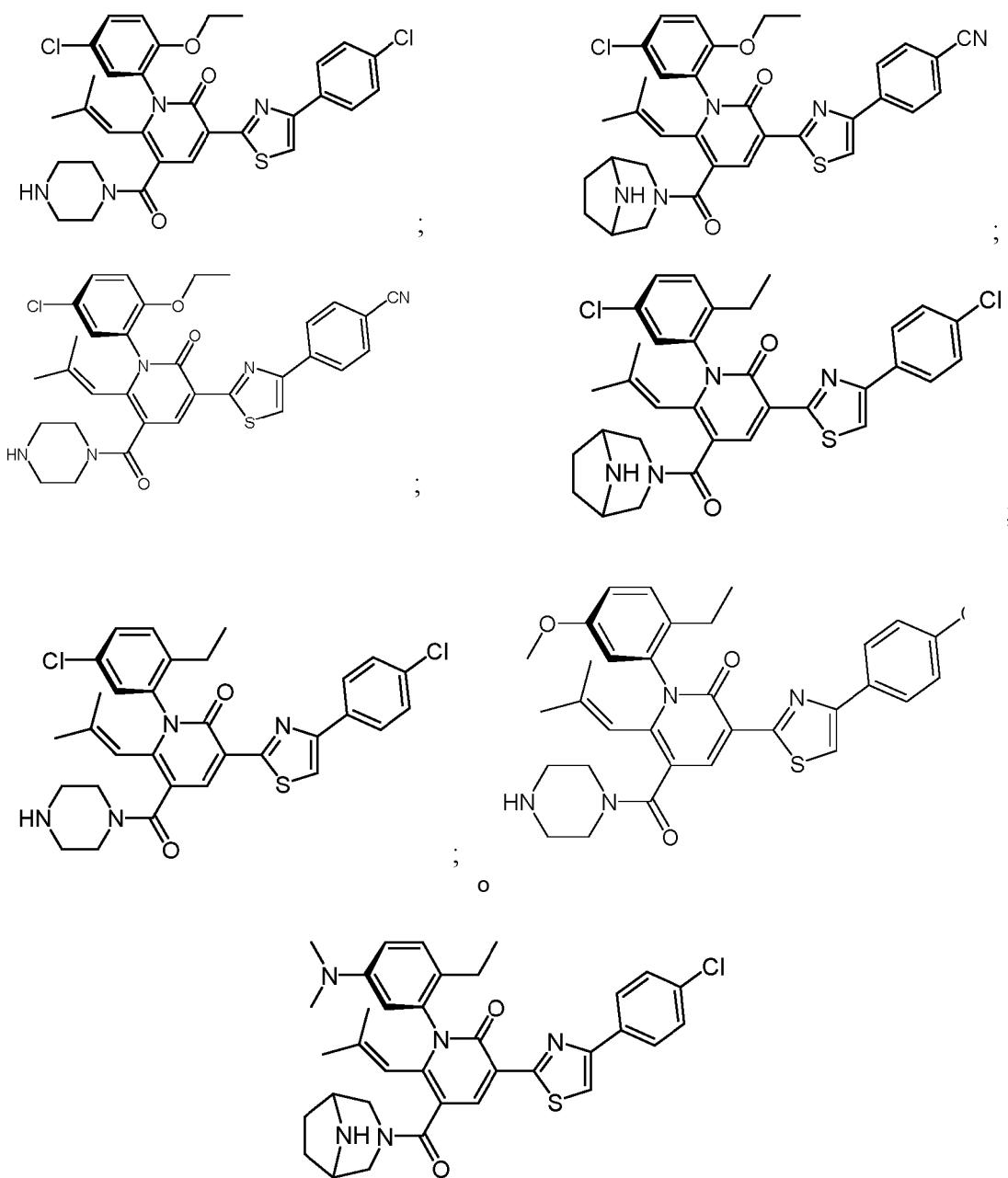
- 5 Preferentemente, el compuesto atropisómero o la sal de las fórmulas II-A a II-D está sustancialmente de su enantiómero correspondiente.
- 10 Preferentemente, en las fórmulas II y II-A a II-D, m es 1 y  $R^2$  es un 4-sustituyente.
- 15 Preferentemente, R<sup>2</sup> es 4-Cl, 4-CF<sub>3</sub>, 4-CHF<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O o 4-CN.
- 20 Preferentemente, X es C y R<sup>2</sup> es 4-Cl, 4-CF<sub>3</sub>, 4-CHF<sub>2</sub> o 4-NC.
- Preferentemente, X es N y R<sup>2</sup> es 4-CF<sub>3</sub>, 4-CHF<sub>2</sub> o 4-CH<sub>3</sub>O.
- Preferentemente, n es 2 y R<sup>1</sup> es 2,2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 5-CH<sub>3</sub>O; o 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 5-Cl; o 2-Cl, 5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N; o 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 5-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O; o 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 5-Cl; o 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 5-NC o di-2,6-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

25 Preferentemente, CyN-es:

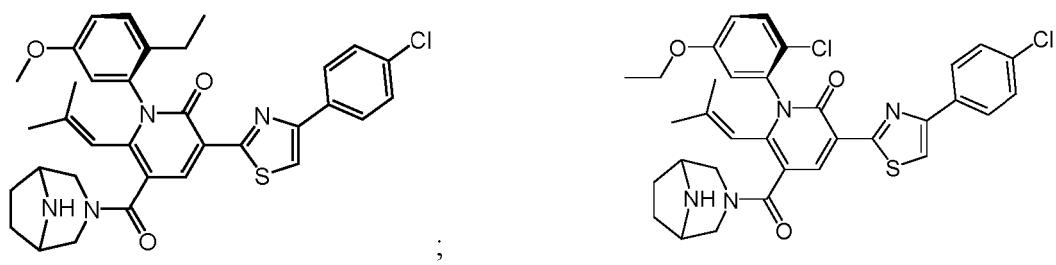


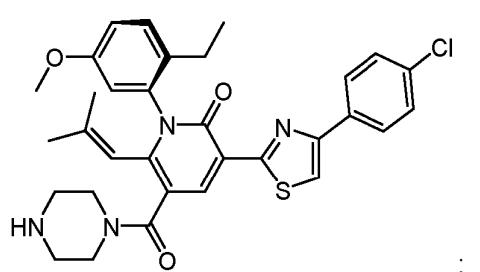
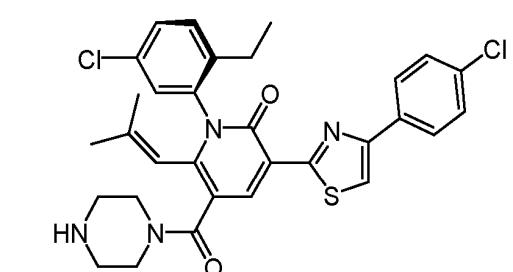
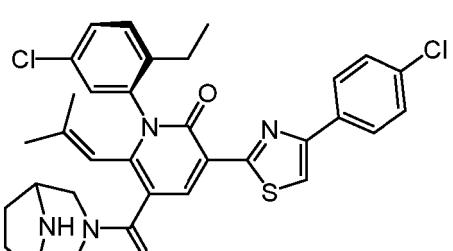
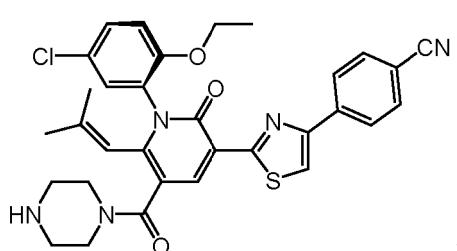
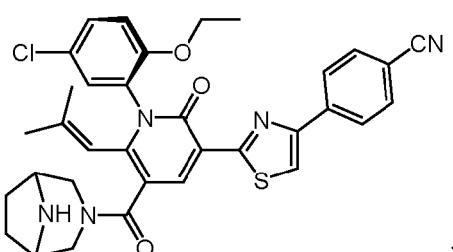
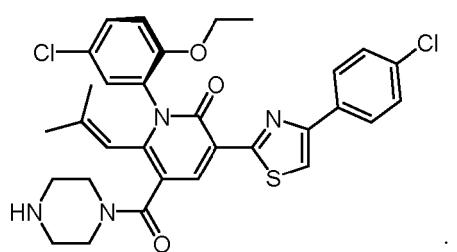
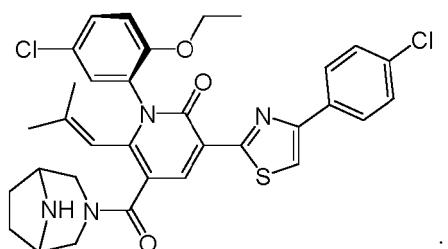
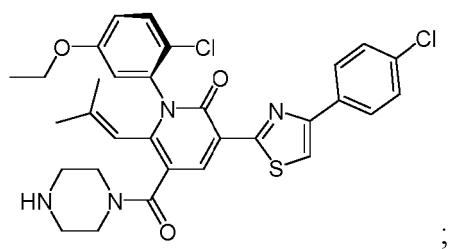
Preferentemente, el atropisómero de fórmula II-A es uno de los compuestos siguientes:

- 25
- 
- 
-



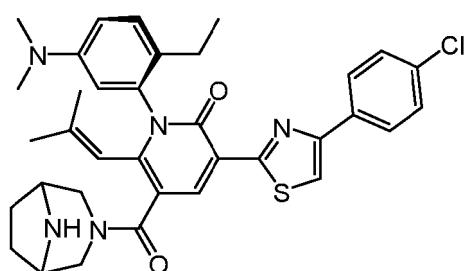
Preferentemente, el atropisómero de fórmula II-B es uno de los compuestos siguientes:



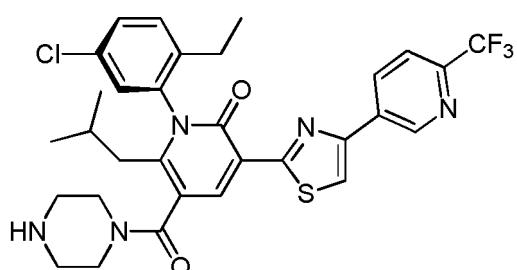
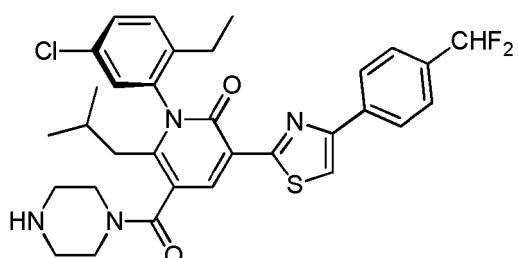
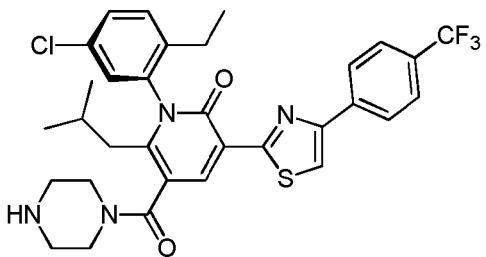


;

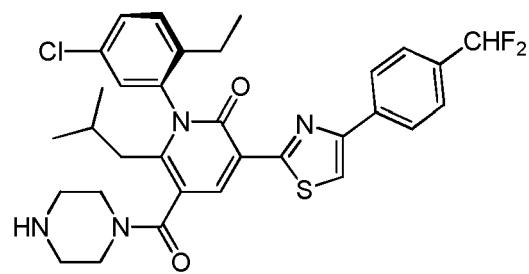
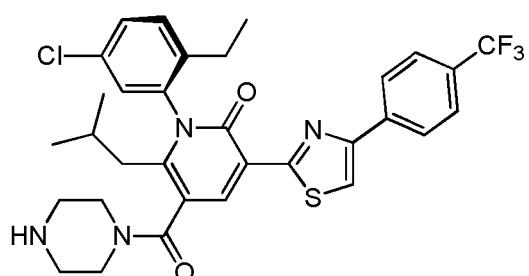
o

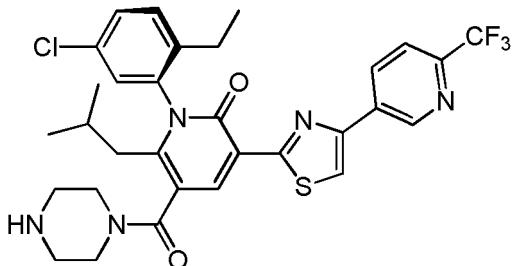


Preferentemente, el atropisómero de fórmula II-C es uno de los compuestos siguientes:



Preferentemente, el atropisómero de fórmula II-D es uno de los compuestos siguientes:





La divulgación describe compuestos que tienen una estructura mostrada en la tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

## **MÉTODOS DE TRATAMIENTO**

Los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B o una sal de los mismos, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, son útiles para tratar el cáncer, incluyendo provocar la regresión del tumor *in vivo*. Dicho método para tratar cáncer o provocar la regresión tumoral comprende proporcionar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B. Preferentemente, el paciente es un mamífero y, más específicamente, un ser humano. La divulgación también describe métodos para tratar a pacientes no humanos tales como animales de compañía, por ejemplo, gatos, perros y ganado. Una cantidad eficaz de una composición farmacéutica puede ser una cantidad suficiente para inhibir la progresión del cáncer o un tumor canceroso o provocar la regresión de un cáncer o un tumor canceroso.

Una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrita en el presente documento también proporcionará una concentración suficiente de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B, cuando se administre a un paciente. Una concentración suficiente es una concentración del compuesto en el cuerpo del paciente necesaria para combatir el trastorno. Dicha cantidad puede determinarse de manera experimental, por ejemplo sometiendo a ensayo la concentración en sangre del compuesto o, de forma teórica, calculando la biodisponibilidad.

Los métodos de tratamiento incluyen proporcionar cantidades de dosificación determinadas de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B a un paciente. Los niveles de dosificación de cada compuesto de desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas (de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día). La cantidad de compuesto que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variarán dependiendo del paciente a tratar y la forma de administración particular. Las formas de dosificación unitarias habitualmente contendrán entre de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de cada compuesto activo. Opcionalmente, de 25 mg a 500 mg o de 25 mg a 200 mg de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B se proporcionan a diario a un paciente. La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad particular a tratar. Sin embargo, para tratar la mayoría de las enfermedades o trastornos, se puede usar un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos y, en determinadas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día.

Los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B se pueden usar para tratar cánceres y provocar la regresión de los tumores, incluyendo los tumores cancerosos. Opcionalmente, el paciente sufre un trastorno o enfermedad de proliferación celular. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer, tumor (canceroso o benigno), neoplasia, neovascularización o melanoma. Los cánceres a tratar incluyen cánceres tanto sólidos como diseminados. Los cánceres sólidos a modo de ejemplo (tumores) que se pueden tratar los por métodos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, cánceres de pulmón, próstata, mama, hígado, colon, mama, riñón, páncreas, cerebro, piel, incluyendo melanoma maligno y sarcoma de Kaposi, testículos u ovarios, carcinoma, cáncer de riñón (células renales) y sarcoma. Los cánceres que se pueden tratar con un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B también incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer bronquial, melanoma, linfoma no de Hodgkins, cáncer de la sangre, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de cerebro o de la médula espinal y leucemia. Los cánceres diseminados a modo de ejemplo incluyen leucemias o linfoma, incluyendo linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de linfocitos T, mieloma múltiple y linfoma de Burkitt. En particular, el presente documento describe métodos para tratar el cáncer proporcionando un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B a un paciente en donde el cáncer es un tumor sólido o un cáncer diseminado.

Además se describen métodos para tratar el cáncer proporcionando un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B a un paciente en donde el cáncer se selecciona entre glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide aguda, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, sarcoma, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma no Hodgkin, astrocitoma, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinomas, condrosarcoma o cáncer de colon.

Los compuestos de la divulgación también son útiles para tratar trastornos que causan encondromas tales como la enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci.

- 5 Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.
- 10 Un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B se puede administrar de manera individual (es decir, único agente terapéutico de un régimen) para tratar enfermedades o afecciones tales como proliferación celular no deseada, cáncer y/o crecimiento tumoral o se puede administrar en combinación con otro agente activo. Uno o más compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B se puede administrar en coordinación con un régimen de uno o más de otros agentes quimioterapéuticos tales como un fármaco antineoplásico, por ejemplo, un agente de alquilación (por ejemplo, mecloroetamina, clorambucilo, ciclofosamida, melfalán o ifosfamida), un antimetabolito tal como un antagonista de folato (por ejemplo, metotrexato), un antagonista de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina) o un antagonista de pirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo). Otros ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos que se pueden usar en coordinación con uno o más compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B incluyen taxanos e inhibidores de topoisomerasa. Además, otros ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos activos incluyen agentes biológicos, tales como anticuerpos monoclonales o moléculas de IgG químéricas, que consiguen su efecto terapéutico uniéndose específicamente a un receptor o ligando en una vía de transducción de señales (por ejemplo, anticuerpos terapéuticos dirigidos contra CD20 (por ejemplo, rituximab) o contra VEGF (por ejemplo, bevacizumab)).
- 15
- 20
- 25 Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento también son útiles para tratar mamíferos distintos de seres humanos, que incluyen aplicaciones veterinarias tales como tratar caballos y ganado, por ejemplo, ganado bovino, ovejas, vacas, cabras, cerdos y similares y mascotas (animales de compañía) tales como perros y gatos.
- 30 Para aplicaciones de diagnóstico o investigación, serán sujetos adecuados una amplia variedad de mamíferos, incluyendo roedores (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres), conejos, primates y cerdos tales como cerdos endógamos y similares. Además, para aplicaciones *in vitro*, tales como aplicaciones de diagnóstico e investigación *in vitro*, fluidos corporales (por ejemplo, sangre, plasma, suero, fluido intersticial celular, saliva, heces y orina) y muestras de células y tejidos de los sujetos anteriores serán adecuadas para su uso.
- 35 Se describe un método para tratar un trastorno canceroso en un paciente que se identifica que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método proporcionar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B. Los compuestos y sales de fórmula I, fórmula II o fórmulas II-A y II-B proporcionados en el presente documento se pueden administrar solos o junto con uno o más agentes activos diferentes.
- 40 Opcionalmente, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación de IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de la α-cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. Opcionalmente, el mutante de IDH1 tiene una mutación R132X. Opcionalmente, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. Opcionalmente, la mutación R132X es R132H o R132C. Opcionalmente, la mutación R132X es R132H.
- 45 La eficacia del tratamiento del cáncer se puede controlar mediante la medición de los niveles de 2HG en el sujeto. Normalmente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado es indicativo de la necesidad de utilizar un compuesto de Fórmula I para tratar el cáncer. Una vez que se establecen los niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento para establecer la eficacia.
- 50 Opcionalmente, el nivel de 2HG solo se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De forma similar, una determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante el curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Normalmente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento del cáncer, tales como la reducción del número y tamaño
- 55 de los tumores y/u otras lesiones asociadas al cáncer, la mejora en la salud general del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que están asociadas con la eficacia del tratamiento del cáncer. Como alternativa, 2HG puede detectarse en una muestra mediante medición directa o mediante la medición de derivados o metabolitos, tal como mediante métodos de HPLC.
- 60 Ejemplos

#### ABREVIATURAS

BSA	Albúmina de suero fetal
DCM	Diclorometano

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EtOAc	Acetato de etilo
LCMS	Cromatografía líquida/espectrometría de masas
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida
RMN	Resonancia magnética nuclear
RPMI	Medio del instituto Roswell Park Memorial (medio de cultivo celular)
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético

## MÉTODOS GENERALES

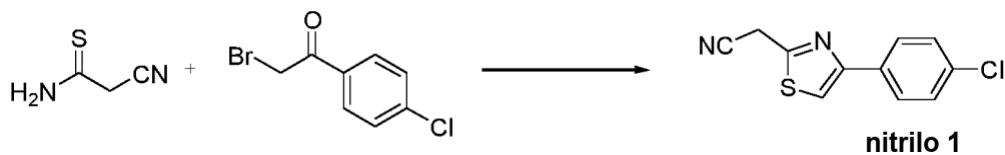
Todas las reacciones sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo a presión positiva de nitrógeno con material de vidrio secado al horno. Los disolventes o reactivos anhidros tales como diclorometano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, metanol y trietilamina se adquirieron en Sigma-Aldrich. La purificación preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC semipreparativa de Waters. La columna usada fue una Phenomenex Luna C18 (5 micrómetros, 30 x 75 mm), a un caudal de 45 ml/min. La fase móvil consistió en acetonitrilo y agua (conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %). Durante la purificación se usó un gradiente del 10 % al 50 % de acetonitrilo durante 8 minutos.

La recolección de las fracciones se activó por detección de UV (220 nm). El análisis analítico se realizó en un Agilent LC/MS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). El análisis de pureza se determinó usando un gradiente de 7 minutos del 4 % al 100 % de acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,025 %) y agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 %) con un tiempo de ejecución de 8 minutos a un caudal de 1 ml/min. Se usó una columna Phenomenex Luna C18 (3 micrómetros, 3 x 75 mm) a una temperatura de 50 °C usando un detector de matriz de diodos Agilent. La determinación de masas se realizó usando un espectrómetro de masas Agilent 6130 con ionización por electropulverización en modo positivo. Los espectros de la RMN <sup>1</sup>H se registraron en espectrómetros Varian de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se indicaron en ppm con un disolvente no deuterado (DMSO-*d*6 a 2,50 ppm) como patrón interno para soluciones en DMSO-*d*6. Todos los análogos probados en los ensayos biológicos tienen una pureza mayor al 95 % basándose en análisis LCMS. La espectrometría de masas de alta resolución se registró en un sistema LC/MS Time-of-Flight 6210 de Agilent. Se usó un gradiente del 4 % al 100 % de acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,025 %) y agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 %) con un tiempo de ejecución de 4,5 minutos a un caudal de 1 ml/min. Se usó una columna Extend-C18 de Agilent (3,5 micrómetros, 4,6 x 100 mm) a una temperatura de 50 °C usando un detector de matriz de diodos Agilent. La confirmación de las fórmulas moleculares se realizó usando ionización por electropulverización en modo positivo con el programa informático Masshunter de Agilent (versión B.02).

## Ejemplos

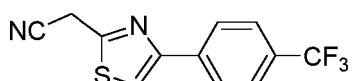
## Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos seleccionados

Obsérvese que, en este ejemplo, el único compuesto que entra dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas es el compuesto 154.



## Método 1-Nitrilo 1:

A una solución de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (2,33 g, 10 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió 2-cianoetanotioamida (1 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 15,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado y se eliminó por filtración lavando con hexanos y secando posteriormente al vacío. El producto, 2-(4-(4-clorofenil)thiazol-2-il)acetonitrilo (nitrilo N1), es un polvo de color pardo; LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 235,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88-7,77 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 4,17 (s, 2H).

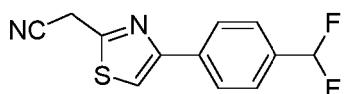


45

Nitrilo 7

Nitrilo 7: Sintetizado por el método 1 sustituyendo 2-bromo-1-(4-trifluorometilfenil)etanona como material de partida. Despues de la reacción la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 40 % de EtOAc/hexanos); LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 269,0.

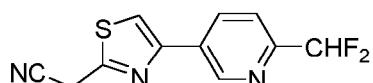
5



Nitrilo 24

Nitrilo 24: Sintetizado por el método 1 sustituyendo 2-bromo-1-(4-(difluorometil)fenil)etanona como material de partida; LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 251,0.

10



Nitrilo 25

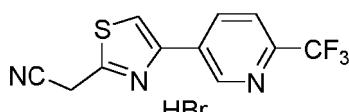
15

Nitrilo 25: Sintetizado por el método 1 sustituyendo 2-bromo-1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanona como material de partida: LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 252,0.

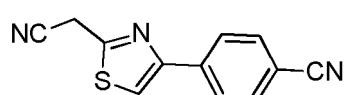
20

Nitrilo 26

25

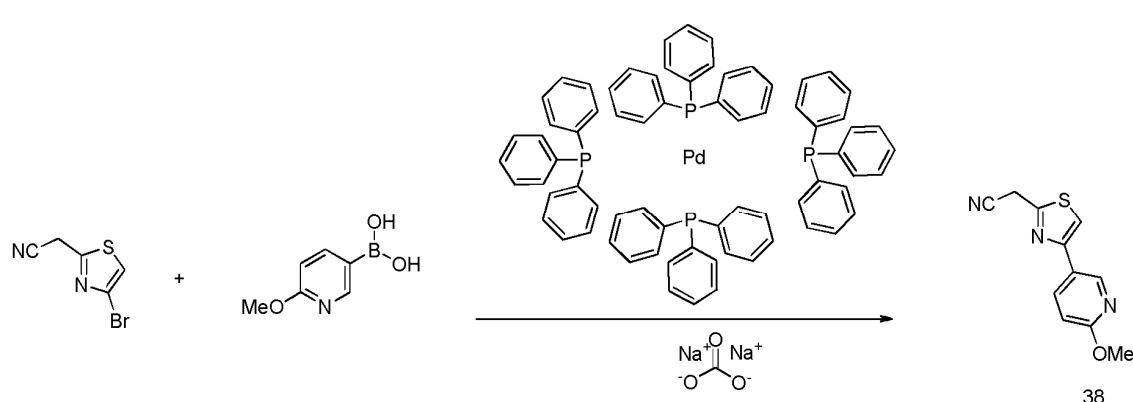


30



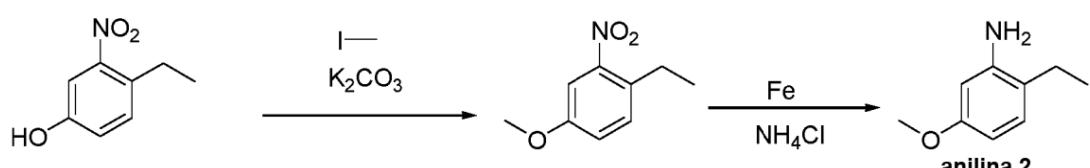
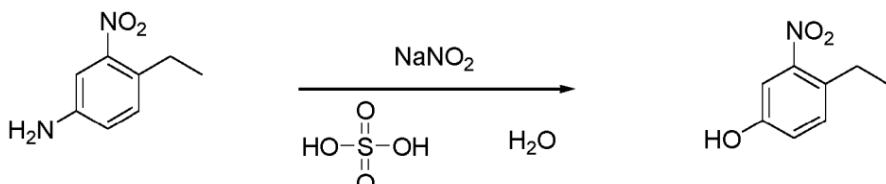
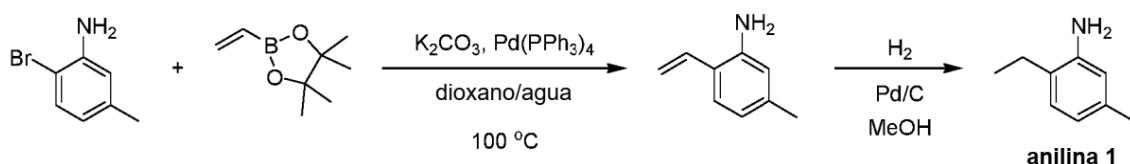
37

Nitrilo 37: Sintetizado por el método 1 sustituyendo 4-(2-bromoacetil)benzonitrilo como material de partida: LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 226,0.



35

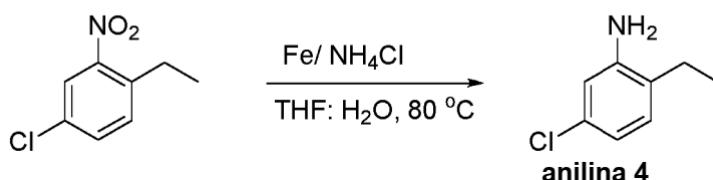
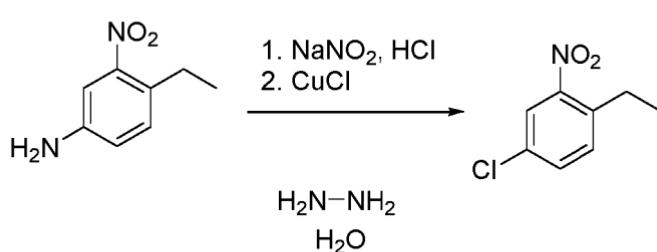
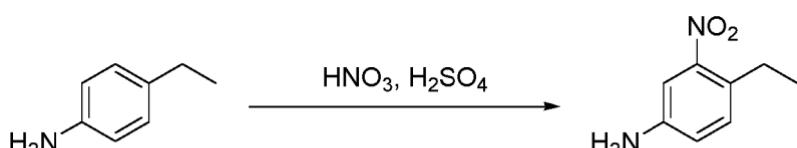
Nitrilo 38: Una mezcla de 2-(4-bromotiazol-2-il)acetonitrilo (1,47 g, 7,24 mmol) y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (2,214 g, 14,48 mmol) en DMF (Volumen: 20 ml) se trató con CARBONATO SÓDICO (10,86 ml, 21,72 mmol) solución 2 M y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,418 g, 0,362 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 125 °C durante 4 h, se enfrió a t a y después se filtró a través de celite con acetato de etilo. El filtrado concentrado se purificó por cromatografía (hexanos a 10:90 de EA/Hex) para proporcionar nitrilo 38 con un rendimiento del 90 % (1,51 g.); LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 232,0.



Anilina 2: Etapa 1: Una mezcla de 5 ml de ácido sulfúrico al 55 % y 4-ethyl-3-nitroanilina (1,2 g, 7,22 mmol) se suspendió y después se diazotizó con 2 ml de nitrito sódico al 20 % a 0 °C. Esta solución de sal de diazonio se añadió después lentamente a una solución en ebullición de 25 ml de ácido sulfúrico al 55 %. Después de completar la adición la mezcla se hirvió durante 30 min, se enfrió y después se extrajo con éter. La solución en éter se lavó con agua y después se extrajo con solución diluida de hidróxido sódico, que con acidificación produjo el fenol. Este se extrajo con éter y la solución en éter se secó sobre sulfato sódico y se destiló.

5 10 Etapa 2: se disolvió 4-ethyl-3-nitrofenol (460 mg, 2,75 mmol) en acetona (25 ml), después se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1141 mg, 8,26 mmol) y Mel (0,344 ml, 5,50 mmol) y se calentó a reflujo durante 12 h y el disolvente se concentró y se usó 4-metoxi-1-ethyl-2-nitrobenceno en la etapa siguiente sin más purificación.

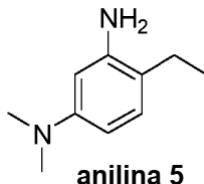
15 Etapa 3: A una suspensión de 4-metoxi-1-ethyl-2-nitrobenceno en THF (Volumen: 10 ml) y agua (Volumen: 3,33 ml) se le añadió CLORURO DE AMONIO (294 mg, 5,50 mmol) seguido de hierro (768 mg, 13,76 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de enfriarse, se añadió EtOAc y la mezcla de reacción se pasó a través de Celite. La capa orgánica se secó y se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir anilina 2 (20 % en 3 etapas).



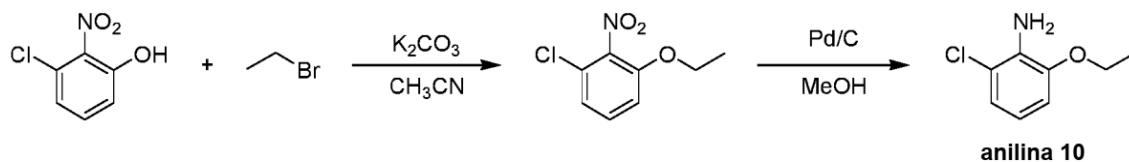
Anilina 4: Etapa 1: se añadió lentamente 4-etilanilina (1,8 ml, 14,5 mmol) a ácido sulfúrico (11 ml) a 0 °C. El material se aglutinó y formó una mezcla espesa de color pardo oscuro. Esta se sonicó para que la mayor parte se disolviera. A la mezcla que se mantuvo a 0 °C se le añadió ácido nítrico (0,7 ml) así como más ácido sulfúrico (1,75 ml). La reacción se agitó 15 min y se sonicó para obtener el resto del material en solución. La mezcla se agitó a 0 °C 1 h y posteriormente se vertió sobre hielo y se formó un precipitado de color pardo. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua. El sólido se volvió a suspender y se neutralizó con solución de hidróxido de amonio. El sólido se filtró y se secó. Algo de producto se disolvió por el hidróxido de amonio y esta capa se combinó con los lavados iniciales de los precipitados (que eran ácidos) seguido de su basificación con gránulos de hidróxido sódico. El sólido se disolvió de nuevo en esta solución acuosa. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (4x), se secaron con sulfato de magnesio (después de filtrar) y se concentraron para producir un aceite de color pardo, 4-etil-3-nitroanilina, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación (2,14 g, 89 %); LCMS:  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 167,1.

Etapa 2: se disolvió 4-etil-3-nitroanilina (1 g, 6 mmol) en HCl concentrado (20 ml). El compuesto inicialmente se solidificó pero la mayoría del material finalmente era soluble. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito sódico (0,57 g, 8,3 mmol) en agua (2,3 ml) y se desprendió gas. La mezcla se sonicó para disolver más el material (\*\*esto no debería repetirse dado que este material podría ser explosivo!). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Intermedio de diazonio visible por (LCMS:  $m/z$  ( $M$ )<sup>+</sup> = 178,0). Se añadió cloruro de cobre (I) (1 g, 10,5 mmol) a la mezcla y se desprendió una gran cantidad de gas. La mezcla de reacción cambió de color a verde oscuro. El desprendimiento de gas cesó en 3 minutos pero la agitación continuó a ta durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con DCM (3x)/agua, se secó con sulfato de magnesio (después de filtración), se concentró y posteriormente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0 al 20 % de EtOAc/hexanos) para producir un aceite de color amarillo claro, 4-cloro-1-etil-2-nitrobenceno (0,9 g, 81 %).

Etapa 3: A una mezcla de 4-cloro-1-etil-2-nitrobenceno (2 g, 10,78 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió clorhidrato de amonio (1,729 g, 32,3 mmol) seguido de hierro (1,729 g, 32,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió EtOAc y la mezcla de reacción se pasó a través de Celite. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (10:90 de EA/Hex a EA al 100 %) para proporcionar el producto, 5-cloro-2-etilanilina, aceite de color pardo; LCMS:  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 156,0. Rendimiento ~90 %; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,86 (dd,  $J$  = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,59 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J$  = 8,0; 2,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,06 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H).

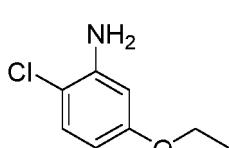


Anilina 5: Sintetizada por el mismo método usado para fabricar la anilina 2 sustituyendo 4-etil-3-nitroanilina como material de partida en la etapa 2 (90 % de rendimiento en 2 etapas).



Anilina 10: Etapa 1: Una mezcla de 3-cloro-2-nitrofenol (173 mg, 1 mmol) y bromuro de etilo (109 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (4:1, Volumen: 2,5 ml) se trató con carbonato potásico (276 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (hexanos a 10:90 de EA/Hex) para proporcionar el producto.

Etapa 2: El mismo que en la etapa 2 en la síntesis de la anilina 1 proporcionando la anilina 10 en forma de un aceite (15 % en 2 etapas).



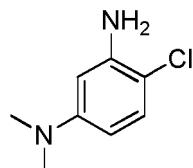
Anilina 14: Sintetizada por el mismo método usado para fabricar la anilina 10 sustituyendo 4-cloro-3-nitrofenol como material de partida en la etapa 1 (30 % de rendimiento en 2 etapas).



5

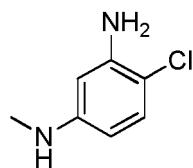
anilina 18

Anilina 18: Sintetizada por el mismo método usado para fabricar la anilina 10 sustituyendo bromuro de etilo como material de partida en la etapa 1 (87 % de rendimiento en 2 etapas).



15

Anilina 19: Sintetizada por el mismo método usado para fabricar la anilina 2 sustituyendo yodoetano como material de partida en la etapa 1 (90 % de rendimiento en 2 etapas).

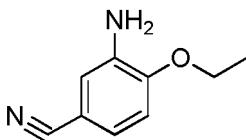


20

anilina 20

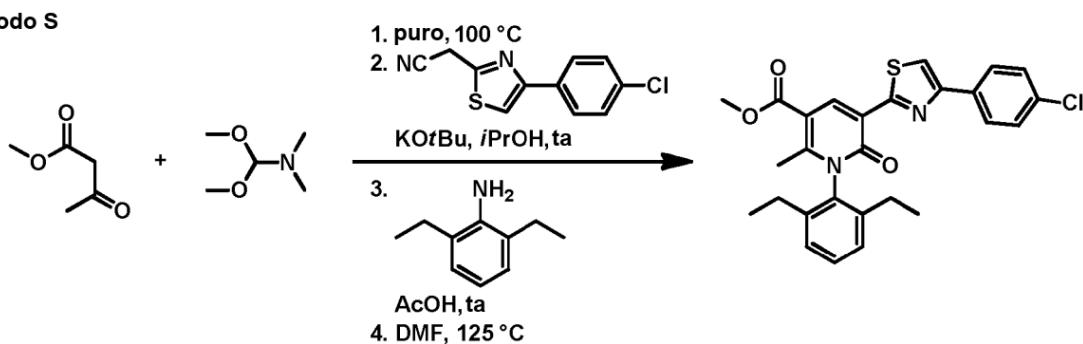
Anilina 20: Sintetizada por el mismo método usado para fabricar la anilina 2 sustituyendo yodoetano como material de partida en la etapa 1 (75 % de rendimiento en 2 etapas).

25



anilina 21

30 Anilina 21: Sintetizada por el mismo método usado para fabricar la anilina 10 sustituyendo bromuro de etilo como material de partida en la etapa 1 (80 % de rendimiento en 2 etapas).

**Método S**

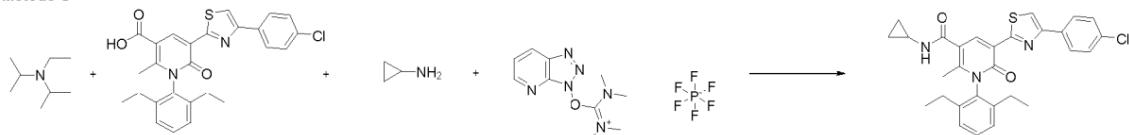
## Método S-Compuesto 268:

5 Etapa 1: En un recipiente, se mezclaron 3-oxobutanoato de metilo (0,385 ml, 3,57 mmol) y DMF-DMA (0,474 ml, 3,57 mmol) y se calentaron puros a 100 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se transformó en un aceite de color rojo.

10 Etapa 2: A la mezcla se le añadió *i*-PrOH (40 ml), 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo (837 mg, 3,57 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (400 mg, 3,57 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante 2 h, momento en el que se eliminó el disolvente.

15 Etapa 3: Al residuo resultante se le añadió ácido acético (30 ml) y 2,6-dimetilanilina (646 µl, 3,9 mmol). La reacción se agitó durante 15 min y la mezcla se diluyó con agua, se extrajo (EtOAc x 2). Las capas orgánicas se combinaron (no se secaron con sulfato de magnesio) y se concentraron. El residuo se recogió en DMF (40 ml) y se calentó a 125 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, se extrajo (2x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (carga seca) (del 0 al 25 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-(2,6-dietilfenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (Compuesto 268, 1,05 g, 60 %); LCMS: *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 493,0.

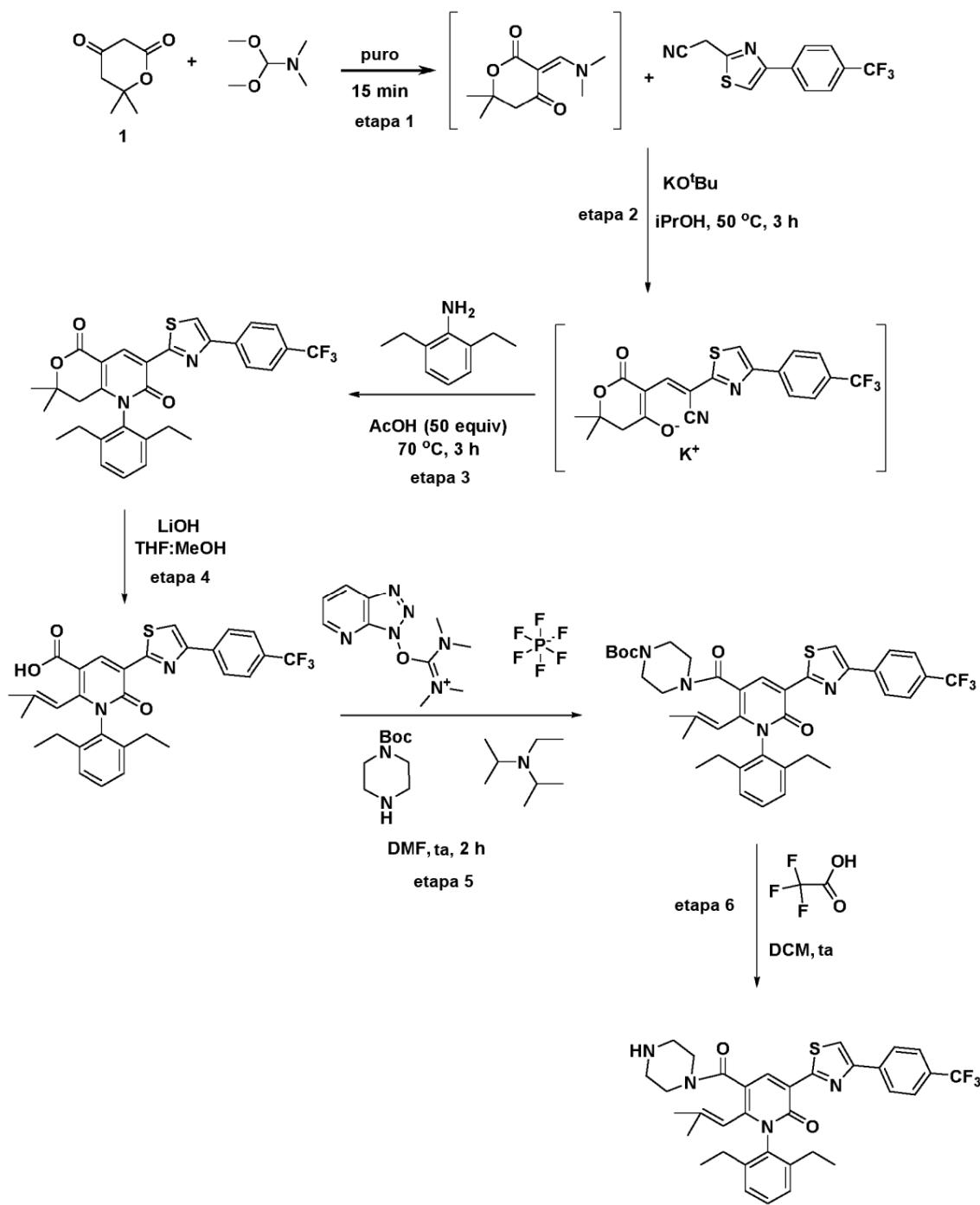
## Método U



20

## Método U-Compuesto 265:

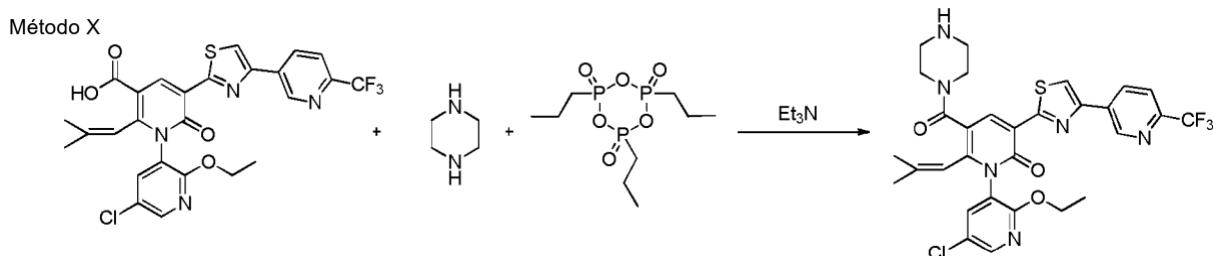
A una mezcla de ácido 5-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-(2,6-dietilfenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (40 mg, 0,084 mmol), ciclopropanamina (0,009 ml, 0,125 mmol) en DMF (1,3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,044 ml, 0,25 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta 2,25 h y se concentró parcialmente mediante una corriente de aire. El residuo se recogió en DMSO y posteriormente se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto 265:

**Método V****Método V-Compuesto 154:**

- 5 Etapas 1-3: La mezcla de 6,6-dimetildihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (0,530 g, 3,73 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,495 ml, 3,73 mmol) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con IPA (Volumen: 10 ml) y se añadió 2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)thiazol-5-il)acetonitrilo (1,0 g, 3,73 mmol) y KtOBu (0,837 g, 7,46 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó. Al residuo se añadió 2,6-diethylanilina (0,665 ml, 4,10 mmol) y ácido acético (10,7 ml, 186 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró y se purificó por cromatografía en columna. El producto, 1-(2,6-diethylfenil)-7,7-dimetil-3-(2-(4-(trifluorometil)fenil)thiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-b]piridin-2,5-diona; LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 553,0.
- 10 Etapa 4: A una solución de 1-(2,6-diethylfenil)-7,7-dimetil-3-(2-(4-(trifluorometil)fenil)thiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-b]piridin-2,5-diona (1 g, 1,810 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,303 g,
- 15

12,67 mmol) y la mezcla cambió a color amarillo. Se agitó 1 h a 70 °C. Se concentró con una corriente de aire y se diluyó con DCM. Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 7 usando HCl 1 N, se extrajo 2 x 25 ml de DCM, se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto, ácido 1-(2,6-dietilfenil)-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-6-oxo-5-(2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico; LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 553,0. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapas 5 y 6: A una solución de ácido 1-(2,6-dietilfenil)-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-6-oxo-5-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (1,0 g, 1,810 mmol) en DMF (Volumen: 5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (1,376 g, 3,62 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,740 ml, 4,52 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,674 g, 3,62 mmol) la mezcla cambió a color amarillo la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y se diluyó con agua y se extrajo con 3 x 10 ml de DCM, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. El producto en bruto se diluyó con DCM (5 ml) y se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,4 ml, 18,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. El disolvente se concentró y se purificó por cromatografía en columna. El producto, 1-(2,6-dietilfenil)-6-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-(piperazin-1-carbonil)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona, compuesto 154; LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> = 621,0.



## 20 EJEMPLO 2. ENSAYOS ENZIMÁTICOS

Se realizaron ensayos en una placa negra de fondo liso de 1536 pocillos con un volumen de ensayo final de 9 µl. El agotamiento del cofactor NADPH por la enzima IDH1 mutante se acopló a una segunda enzima diaforasa y su correspondiente sustrato resazurina.

En concreto, para IDH1 R132H, se añadieron a la placa 3 µl de enzima ( $\beta$ -ME 4 mM, IDH1 R132H 0,0005 mg/ml, NaCl 150 mM, Tris 20 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,05 %), seguido de la adición de 23 nl de compuesto de prueba en DMSO. La placa se tapó y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadieron 3 µl de sustrato (NADPH 0,016 mM,  $\alpha$ -KG 2 mM, NaCl 150 mM, Tris 20 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,05 %). Esta reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos, momento en el que se añadió la mezcla de detección (diaforasa 0,06 mg/ml, resazurina 0,036 mM, NaCl 150 mM, Tris 20 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,05 %). Después de una incubación de 5 minutos, se detectó la fluorescencia generada por la conversión de resazurina en resorufina (ex. a 544 nm, emisión a 590 nm).

Para IDH1 R132C, se añadieron a la placa 3 µl de enzima (IDH1 R132H 0,00032 mg/ml, glicerol al 10 %, fosfato de potasio 50 mM pH 6,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, BSA al 0,03 %), seguido de la adición de 23 nl de compuesto de prueba en DMSO. La placa se tapó y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadieron 3 µl de sustrato (NADPH 0,012 mM,  $\alpha$ -KG 0,6 mM, glicerol al 10 %, fosfato de potasio 50 mM pH 6,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, BSA al 0,03 %). Esta reacción se incubó a temperatura ambiente durante 105 minutos, momento en el que se añadió la mezcla de detección (diaforasa 0,03 mg/ml, resazurina 0,03 mM, glicerol al 10 %, fosfato de potasio 50 mM pH 6,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, BSA al 0,03 %). Después de una incubación de 5 minutos, se detectó la fluorescencia generada por la conversión de resazurina en resorufina (ex. a 544 nm, emisión a 590 nm).

## 45 EJEMPLO 3. ENSAYOS BASADOS EN CÉLULAS

Los ensayos de cuantificación de 2HG basados en células se realizaron en placas transparentes de 96 pocillos con un volumen de ensayo final de 100 µl. Los niveles de 2HG en células cultivadas se determinaron utilizando detección basada en LC/MS.

Brevemente, 4000 células/pocillo (células U87 transgénicas que expresan el mutante R132H IDH1, o células HT1080 que expresan de forma endógena el IDH1 mutante R132C) se sembraron en placas de cultivo de tejidos transparentes de 96 pocillos y se dejaron adherir durante una noche a 37 °C. A continuación, se retiró el medio que cubría el cultivo y se sustituyó por 100 µl de RPMI recién preparado (SFB al 10 %, sin rojo de fenol) que contenía titulaciones del compuesto y se incubó a 37 °C durante 48 horas. Despues de la incubación, se retiraron 75 µl del medio que cubría el cultivo para el análisis de 2HG y se congeló instantáneamente en hielo seco.

Las muestras se descongelaron, se mezclaron con 2x el volumen de acetonitrilo al 100 % y se centrifugaron a 4.000 rpm durante 15 minutos a 4 °C. El sobrenadante resultante se recogió para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato

en un sistema de RF-MS. El sistema de RF-MS consiste en el sistema RapidFire RF200 (Agilent, Santa Clara, CA) conectado a un espectrómetro de masas API4000 (AB Sciex, Foster City, CA). Hay un brazo robótico Zymark Twister para manipular placas de microtitulación convencionales. Todo el sistema se ejecuta con el programa informático RapidFire y el programa informático Analyst para el sistema RF200 y el espectrómetro de masas, respectivamente.

5 La fase móvil consistió en ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo al 100 % (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en agua (disolvente B). Las muestras se aspiraron directamente de placas de 384 pocillos en un circuito de muestras de 10  $\mu$ l y se pasaron a través de un sistema de purificación de EFS en línea con cartuchos de carbón de grafito (Agilent) con disolvente A a un caudal de 1,5 ml/min durante 1 s. Después de la etapa de desalinización, el analito retenido en el cartucho se eluyó al espectrómetro de masas con disolvente B a un caudal de 0,4 ml/min durante 8 s. El cartucho 10 se reequilibró con el disolvente A a un caudal de 1,5 ml/min durante 0,5 s. En total, el ciclo completo de muestreo fue de 10 s por pocillo. Cada metabolito puede controlarse mediante ionización por electronebulización negativa en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API4000 que funciona en modo de control de reacciones múltiples (CRM), con parámetros de MS optimizados en soluciones patrón de metabolito infundidas. Los metabolitos pueden 15 cuantificarse mediante la comparación de áreas de picos con patrones de metabolitos puros a concentraciones conocidas.

A continuación, se determinaron y cuantificaron los niveles del *metabolito* de 2HG utilizando una curva patrón de 2HG, y se calculó el % de inhibición de la producción de 2HG utilizando controles tratados con vehículo y de solo medio.

#### 20 EJEMPLO 4. COMPUESTOS ADICIONALES

La Tabla 1 muestra compuestos del Ejemplo 1 con datos biológicos y de otro tipo, y muestra compuestos adicionales preparados mediante los métodos mostrados en el Ejemplo 1. La rotación obstaculizada, así como los picos de 25 disolvente (DMSO y agua) complican las señales de RMN y ocultan algunas resonancias de protones en muchos de los espectros. La Tabla 2 muestra otros compuestos adicionales que podrían prepararse *mediante* los métodos mostrados en el Ejemplo 1. Para preparar los compuestos particulares divulgados en la Tabla 1 se utilizaron cambios rutinarios en los materiales de partida y en las condiciones de reacción, fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Se utiliza una "A" para señalar compuestos con una  $Cl_{50}$  inferior a 0,3 micromolar, una "B" indica un compuesto 30 con una  $Cl_{50}$  entre 0,3 micromolar y 1,0 micromolar, una "C" señala compuestos con una  $Cl_{50}$  entre 1,0 micromolar y 5,0 micromolar, una "D" señala compuestos con una  $Cl_{50}$  entre 5,0 micromolar y 20 micromolar y una "E" señala compuestos con una  $Cl_{50}$  superior a 20 micromolar. Para determinar las  $Cl_{50}$  de los compuestos se utiliza un ensayo de inhibición enzimática convencional, tal como el ensayo del Ejemplo 2.

Tabla 1. Caracterización y datos de inhibición enzimática para los compuestos caracterizados

N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis	RMN $^1$ H	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}$ )(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> )	ee (%)
101		A	A	Materials de partida: 6,6-dimethylidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), Anilina 4 (etapa 3); Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70-7.26 (m, 5H), 5.50-5.26 (m, 1H, rotamérica) 3.67-3.55 (m, 1H), 3.41-3.11 (m, 3H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.37-2.02 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.15-0.91 (m, 3H).		
102		A	A	Materials de partida: 6,6-dimethylidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 7 (etapa 2), Anilina 2 (etapa 3); Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39-6.70 (m, 3H), 5.57-5.31 (m, 1H, rotamérica) 4.15-2.83 (m, 13H), 2.25-1.99 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.13-0.85 (m, 3H).		

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis	RMN $^1$ H	[ $\alpha$ ] $_{D}^{20}$ ( $^{\circ}$ )(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
103		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimethylidihydro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 30 (etapa 2), Anilina 2 (etapa 3); Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.51-9.38 (m, 1H), 8.91-8.63 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-6.70 (m, 3H), 5.56-5.34 (m, 1H, rotamérica), 4.25-2.91 (m, 13H), 2.26-1.97 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 6H), 1.14-0.91 (m, 3H),	
104		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimethylidihydro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2), Anilina 2 (etapa 3); Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (s, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-6.70 (m, 3H), 5.60-5.24 (m, 1H rotamérica), 4.29-2.82 (m, 13H), 2.31-1.98 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 6H), 1.18-0.85 (m, 3H).	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ) ee (%)
105		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 7 (etapa 2), Anilina 14 (etapa 3). Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33-8.26 (m, 2H), 7.81 (dc, J = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 18.3, 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 5.46 (d, J = 31.4 Hz, 1H), 4.25-3.86 (m, 2H), 3.47 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.44-2.16 (m, 1H), 1.31 (dt, J = 20.2, 6.9 Hz, 3H).	
106		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2), Anilina 14 (etapa 3); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.48 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 1H), 7.26-6.88 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.69-3.33 (m, 2H), 2.94-2.54 (m, 6H), 2.38-1.81 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.44-1.22 (m, 4H).	

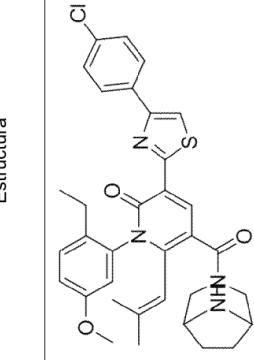
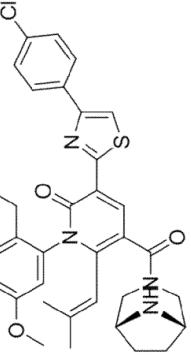
(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis	RMN $^1$ H	[ $\alpha$ ] $_{D}^{20}$ ( $^{\circ}$ )(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
107		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 7 (etapa 2), 5-cloro-2-etoxianilina (etapa 3); 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (etapa 5); Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, cloruro de dímetilo) δ 8.89-8.67 (m, 1H, rotamérica), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 9.0; 2.5 Hz, 1H), 7.24-7.06 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 1H), 5.47 (s a, 1H), 4.70-4.38 (m, 1H), 4.12-2.49 (m, 8H), 1.71-1.42 (m, 7H), 1.28-0.95 (m, 6H).	
108		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2); 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (etapa 5); Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 19.4, 5.9 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.19-1.04 (m, 6H), 0.98 (q, J = 7.4, 3.3 Hz, 6H), 0.84 (q, J = 6.0 Hz, 2H).	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ee (%)
109		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilio (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) δ 8.73-8.53 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.12-7.97 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 18.4$ Hz, 2H), 5.37-5.06 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 24.9, 12.4$ Hz, 0H), 4.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 0H), 3.29 (s, 14H), 3.05-2.69 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 3H), 2.09 (td, $J = 18.0, 15.3, 8.8$ Hz, 2H), 1.66-1.42 (m, 4H), 1.21-1.04 (m, 3H), 0.99 (dt, $J = 10.4, 5.1$ Hz, 4H), 0.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).	
110		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 7 (etapa 2), 5-cloro-2-étoxianilina (etapa 3); 2-metilpiperazin-1-carboxilato d (R)-terc-butilio (etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.89-8.68 (m, 1H, rotamérica), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.23-7.04 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 5.48 (s a, 1H), 4.71-4.41 (m, 1H), 4.14-2.41 (m, 8H), 1.72-1.43 (m, 7H), 1.29-0.98 (m, 6H).	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{(C=1)}$ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ) ee (%)
111		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), 2-methylpiperazine-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 19.2, 4.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.43-4.12 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.05-2.71 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.39-2.19 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.24-1.02 (m, 3H), 0.98 (dp, J = 7.5, 3.5 Hz, 5H), 0.89-0.76 (m, 2H).	
112		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), 2-methylpiperazine-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.78-8.55 (m, 4H), 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16-7.99 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47-7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 5.34-5.03 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 24.9, 12.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.1 Hz, 0H), 3.29 (s, 8H), 3.07-2.52 (m, 3H), 2.41-2.22 (m, 3H), 2.11 (ddp, J = 22.6, 14.9, 7.9, 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 3H), 0.99 (dt, J = 10.6, 5.1 Hz, 4H), 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H).	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
113		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2). 5-cloro-2-oxoanilina (etapa 3). 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (etapa 5); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloruro de metilo) δ 8,78 (s, 1H), 8,77-8,30 (dd, 1H, rotamérica), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,57-2,71 (m, 9H), 1,95-1,73 (m, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,30-1,09 (m, 3H).	>98
113-1		A	A	Separación quirial de 113: ChiraPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0,04); 35 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloruro de metilo) δ 8,89-8,58 (m, 1H, rotamérica), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 7,24-7,02 (m, 1H), 7,02-6,81 (m, 1H), 5,52-5,38 (m, 1H, rotamérica), 4,68-2,82 (m, 7H), 2,12-1,47 (m, 12H), 1,28-0,77 (m, 3H).	-1,7
113-2		C	B	Separación quirial de 113: ChiraPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0,04); 35 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloruro de metilo) δ 8,88-8,57 (m, 1H, rotamérica), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 7,22-7,03 (m, 1H), 7,02-6,80 (m, 1H), 5,54-5,37 (m, 1H, rotamérica), 4,69-2,84 (m, 7H), 2,14-1,46 (m, 12H), 1,28-0,79 (m, 3H).	+ 1,8

(continuación)

N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$	ee (%)
114		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 2 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5; 1.6 Hz, 3H), 7.61-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.43 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17-3.80 (m, 4H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.17-1.70 (m, 6H), 1.56 (dd, J = 21.7, 13.9 Hz, 8H), 1.16-0.86 (m, 4H).	-8.68	
114-1		A	A	1 <sup>a</sup> elución-Separación quirala Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 Caudal: 40 ml/min	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.86 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H) 7.33-7.27 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.58 (d, J = 79.1 Hz, 1H), 5.60-5.30 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 22.7, 12.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.32 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.50-2.07 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.67-1.54 (m, 23H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H).	-2.7	93.6

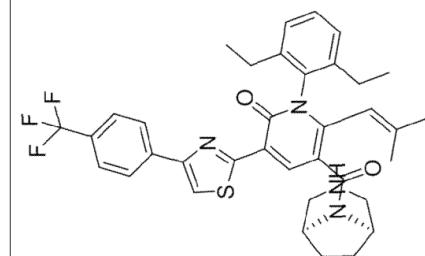
(continuación)							
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis		RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ee (%)
114-2		B	B	2 <sup>a</sup> Elución Separación quirala Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 Caudal: 40 mL/min	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, cloroformo-d) $\delta$ 8.86 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4; 2.3 Hz, 1H), 6.72-6.45 (m, 1H), 5.62-5.29 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 22.3, 12.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.42-3.21 (m, 2H), 2.82 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.42-2.07 (m, 1H), 1.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.72 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 7H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 1,3H), 1.04 (t, J = 7.7 Hz, 1,6H).	+2.5 >99 %	
115		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 7 (etapa 2), 5-cloro-2-etoxianilina (etapa 3); 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, cloroformo-d) $\delta$ 8.84 (s a, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.9; 2.6 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 5.47 (s a, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.10-3.81 (m, 2H), 3.64-2.75 (m, 6H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H).		

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	[ $\text{[d]}_{\text{D}}^{20}$ (°)(C=1) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ] ee (%)
116		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V		
117		A	A	Materiales de partida: 5-metil-3-oxohexanoato de metilo (etapa 1), Nitrilo 7 (etapa 2), anilina 4 (etapa 3), piperazina (usada en el método V); Métodos: S, ester hidroizado con LiOH (xs), THF/MeOH/agua, 60 °C; U		

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	[ $\text{d}_{10}^{20}$ (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ] ee (%)
118		B	B	Materials de partida: 5-metil-3-oxohexanoato de metilo (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2), anilina 4 (etapa 3), piperazina (usada en el método V); Métodos: S, éster hidrolizado con LiOH (xs), THF/MeOH/agua, 60 °C; U	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 0H), 5,24 (s, 1H), 4,20 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 12,7 Hz, 0H), 3,39 (s, 2H), 3,30 (s, 5H); 3,18 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 12,9 Hz, 0H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 2H), 2,08 (sp, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,73-1,39 (m, 11H) 1,19-1,02 (m, 4H), 0,99 (dt, J = 10,5, 7,6 Hz, 4H).	
119		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetidohidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrido 25 etapa 2), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 0H), 5,24 (s, 1H), 4,20 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 12,7 Hz, 0H), 3,39 (s, 2H), 3,30 (s, 5H); 3,18 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 12,9 Hz, 0H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 2H), 2,08 (sp, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,73-1,39 (m, 11H) 1,19-1,02 (m, 4H), 0,99 (dt, J = 10,5, 7,6 Hz, 4H).	

(continuación)

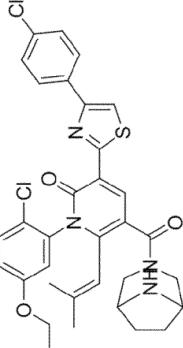
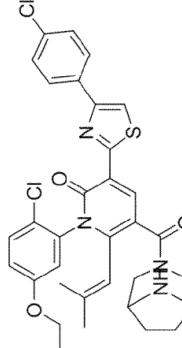
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	A	Materiales de partida: 6,6-dimethylidihidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo (etapa 2), 3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilio (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V, Métodos: V	Método de síntesis		RMN 1H	$[\alpha]D^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
120		A	A						RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.82-8.75 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.32-2.03 (m, 4H), 1.81 (c, J = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 1.75-1.67 (m, 3H), 1.57 (d, J = 16.9 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 34.7 Hz, 7H).	



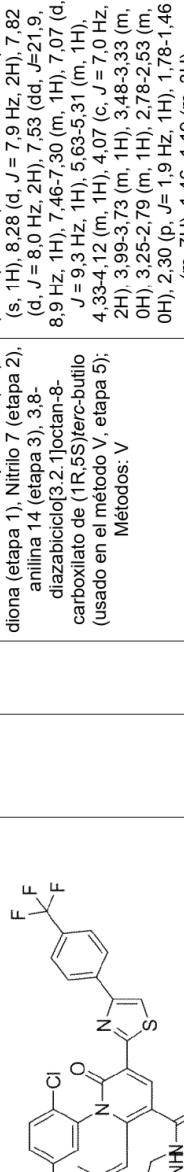
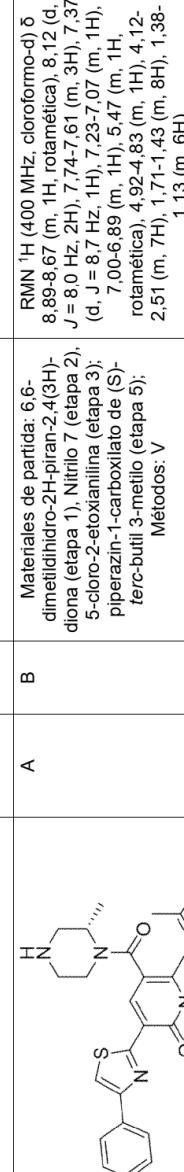
(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ (°)(C=1) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ee (%)
121		A	A	Materials de partida: 6,6-dimétilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de (1R,5S)-terc-butílio (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V, Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,63 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,82 (p, J = 8,9, 7,9 Hz, 2H), 1,71 (dt, J = 12,7, 7,6 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 16,6 Hz, 6H), 1,46 (s, 1H), 1,13-0,98 (m, 8H).	
122			B	C	Materials de partida: 5-metil-3-oxohexanoato de metilo (etapa 1), Nitrilo 26 (etapa 2), anilina 4 (etapa 3), piperazina (usada en el método V); Métodos: S, éster hidroizado con LiOH (xs), THF/MeOHagua, 60 °C; U	

(continuación)							
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> )	ee (%)
123		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (d, J = 23.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 5.23 (d, J = 34.4 Hz, 1H), 4.68-4.26 (m, 1H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 0H), 3.57 (s, 0H), 3.24-2.96 (m, 1H), 2.96-2.53 (m, 3H), 2.42-2.19 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.49 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 1.19 (dd, J = 34.8, 6.7 Hz, 1H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.04-0.90 (m, 3H).	8.60	
124		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (d, J = 23.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 17.5, 7.4 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 107.9, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.8 Hz, 0H), 3.57 (s, 0H), 3.23-2.98 (m, 1H), 2.98-2.52 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 1H), 2.10 (ddt, J = 20.9, 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 1.31-1.12 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.06-0.87 (m, 4H).	8.60	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
125		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetildihidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2), 5-cloro-2-etoxyanilina (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.36-8.12 (m, 3H), 7.69-7.42 (m, 2H), 7.29-6.85 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 4.29-3.70 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.25-2.88 (m, 2H), 2.37-1.79 (m, 2H), 1.77-1.39 (m, 10H), 1.26-0.96 (m, 5H).	
126		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetildihidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 14 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3 H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.42-7.26 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.61-5.27 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.02-3.69 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.27-2.85 (m, 1.3H), 2.76-2.51 (m, 0.6H), 2.43-2.23 (m, 0.028H), 1.76-1.45 (m, 7H), 1.45-1.14 (m, 3H).	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
126-1		A	A	1 <sup>a</sup> elución-Separación quiral-Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/MeOH/HDE A 20:40:40:0.1 Caudal: 40 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 1H), 5.61-5.28 (m, 1H), 4.20 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 4.07 (c, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01-3.73 (m, 0.7H), 3.39 (m, 1.4H), 3.27-2.79 (m, 2.8H), 2.72-2.54 (m, 0.3H), 2.43-2.24 (m, 1.2H), 1.76-1.45 (m, 7H), 1.43-1.20 (m, 3H).	-5.3 >99 %
126-2		C	C	2 <sup>a</sup> elución-Separación quiral-Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/MeOH/HDE A 20:40:40:0.1 Caudal: 40 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.62-5.31 (m, 1H), 4.20 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 4.07 (c, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00-3.70 (m, 0.7H), 3.39 (m, 1.4H), 3.25-2.80 (m, 1.8H), 2.78-2.51 (m, 0.2H), 2.44-2.19 (m, 0.8H), 1.74-1.46 (m, 7H), 1.44-1.20 (m, 3H).	+4.6 96.1

(continuación)

N.º de comp.	Estructura	Datos para R <sub>132H</sub> (µM)	Datos para R <sub>132C</sub> (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>1</sup> H	α  <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> )	ee (%)
127		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitriilo 7 (etapa 2), anilina 14 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (R,S)-tert-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 0H), 8.53 (d, J = 11.7 Hz, OH), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J=21.9, 8.9 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.63-5.31 (m, 1H), 4.34-4.12 (m, 1H), 4.07 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99-3.73 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 0H), 3.25-2.79 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 0H), 2.30 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 1.78-1.46 (m, 7H), 1.46-1.19 (m, 3H).			
128		A	B	Materials de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitriilo 7 (etapa 2), 5-cloro-2-etoxanilina (etapa 3); piperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butil 3-metilo (etapa 5); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d, ḡ) 8.89-8.67 (m, 1H, rotamérica), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74-7.61 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23-7.07 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 5.47 (m, 1H, rotamérica), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.12-2.51 (m, 7H), 1.71-1.43 (m, 8H), 1.38-1.13 (m, 6H).			

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$
129		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetidohidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 7 (etapa 2), 5-cloro-2-etoxianilina (etapa 3); piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butil 3-metilo (etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, cloruro de metilo) δ 8.88-8.65 (m, 1H, rotamérica), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 1H), 5.46 (m, 1H, rotamérica), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.15-2.53 (m, 7H), 1.70-1.45 (m, 8H), 1.40-1.15 (m, 6H).	ee (%)
130		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetidohidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 24 (etapa 2), anilina 14 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.34-8.14 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25-6.83 (m, 2H), 5.26 (s, 1H) 4.37-3.85 (m, 2H), 3.66-3.38 (m, 2H), 3.09-2.57 (m, 2H), 2.30 (p, J = 1.9 Hz, 2H), 2.15-1.79 (m, 2H), 1.81-1.48 (m, 5H), 1.47-1.26 (m, 4H), 1.22-0.84 (m, 2H).	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ee (%)
131		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2), 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,78 (s, 1H), 8,38-8,13 (m, 2H), 7,65 (d, $J$ = 8,0 Hz, 2H), 7,45-7,15 (m, 2H), 7,00 (d, $J$ = 55,9 Hz, 2H), 5,23 (d, $J$ = 34,7 Hz, 1H), 3,59-3,34 (m, 2H), 2,80-2,54 (m, 2H), 2,37-1,94 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 9H), 1,29-0,90 (m, 12H).	
132		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetilidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 24 (etapa 2), 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,70-8,55 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, $J$ = 7,8 Hz, 3H), 7,65 (d, $J$ = 8,1 Hz, 3H), 7,41 (td, $J$ = 7,7, 3,7 Hz, 1H), 7,36-7,16 (m, 3H), 7,00 (d, $J$ = 55,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,09-3,91 (m, 0H), 2,83-2,61 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 8H), 1,29-1,05 (m, 5H), 1,06-0,92 (m, 6H).	

(continuación)							
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis		RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
133		A	A	Materialés de partida: 6,6-dimetilhidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2). Anilina 4 (etapa 3). 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)terc-butilo (etapa 5); Métodos: V (etapa 5);	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.76-7.26 (m, 5H), 5.54-5.25 (m, 1H, rotamérica), 4.28-3.73 (m, 1H), 3.52-3.21 (m, 4H), 3.13-2.85 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.37-2.02 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 8H), 1.15-0.91 (m, 3H).		
133-1		B	A	Separación quiral de 133: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloruroformo-d) δ 8.92-8.65 (m, 1H, rotamérica), 8.00-7.89 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5; 4.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 83.1 Hz, 1H), 5.59-5.22 (m, 1H, rotamérica), 4.63-4.14 (m, 1H), 3.78-2.85 (m, 6H), 2.49-1.42 (m, 12H), 1.09-0.83 (m, 3H).	+2.1 >99	
133-2		C	B	Separación quiral de 133: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloruroformo-d) δ 8.91-8.66 (m, 1H, rotamérica), 8.01-7.88 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5; 4.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 83.1 Hz, 1H), 5.58-5.21 (m, 1H, rotamérica), 4.63-4.16 (m, 1H), 3.79-2.82 (m, 6H), 2.48-1.40 (m, 12H), 1.08-0.80 (m, 3H).	-2.5 93.7	

(continuación)

N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$	ee (%)
134		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetidohidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 5 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.20 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 6.86-6.73 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.43 (t, J = 17.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 55.4, 14.6 Hz, 2H), 3.01-2.71 (m, 4H), 2.35-2.16 (m, 1H), 2.04-1.77 (m, 5H), 1.56 (dd, J = 23.6, 13.5 Hz, 8H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 0.91 (dt, J = 14.9, 7.6 Hz, 3H).		
135		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetidohidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 21 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18-7.87 (m, 4H), 7.59-7.31 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.52-3.83 (m, 2H), 3.77-3.50 (m, 2H), 3.07-2.85 (m, 2H), 1.87 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 1.71-1.38 (m, 9H), 1.31-0.95 (m, 3H).		

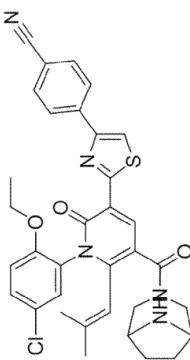
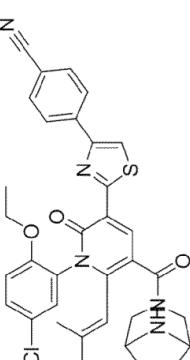
(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis	RMN $^1$ H	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}$ )(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
136		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimethylidihdro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 21 (etapa 3), Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17-7.88 (m, 4H), 7.68-7.25 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.31-3.78 (m, 2H), 3.71-3.38 (m, 2H), 3.26-2.78 (m, 4H), 1.54 (dd, J = 29.8, 1.3 Hz, 9H), 1.34-0.94 (m, 4H).	
137			A	Materiales de partida: 6,6-dimethylidihdro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 38 (etapa 2), anilina 14 (etapa 3), Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.59-7.41 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.13-3.91 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 12H), 1.20-0.99 (m, 3H).	

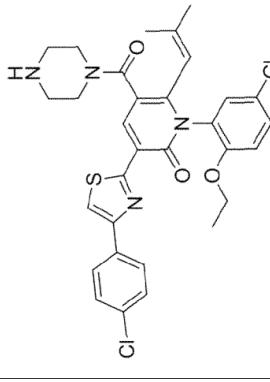
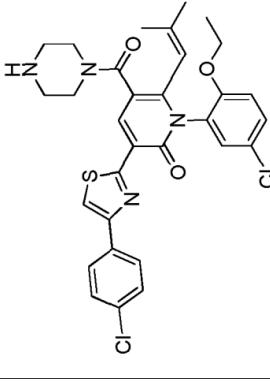
(continuación)

N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{(C=1}$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
138		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimétilidihidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 38 (etapa 2), anilina 14 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.92-8.82 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (dd, $J$ = 8.6; 2.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.64-7.44 (m, 1H), 7.17 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, $J$ = 8.6; 0.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.41 (t, $J$ = 17.3 Hz, 2H), 4.15-3.92 (m, 2H), 3.74-3.29 (m, 6H), 2.97 (d, $J$ = 13.9 Hz, 2H), 1.89-1.46 (m, 9H), 1.18-1.01 (m, 2H).		
139		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimétilidihidro-2H-pirán-2,4(3H)-diona (etapa 1 método V); nitrilo 1 (etapa 2 método V); anilina 14 (etapa 3). Métodos: V	sal de TFA; RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.86 (s, 1H), 8.05 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.18-6.99 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 4.35-3.99 (m, 4H), 3.86-3.54 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.40 (m, 3H). Región alifática significativamente complicada por los rotámeros de amida.		

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
139-1		A	A	1 <sup>a</sup> elución-Separación quiral- Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 Caudal: 35 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.01 (m, 3H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.16-7.02 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.90-2.57 (m, 4H), 1.66-1.49 (m, 7H), 1.41-1.13 (m, 5H).	+2.9 91.2
139-2		B	C	2 <sup>a</sup> elución-Separación quiral- Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 Caudal: 35 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.17-7.02 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.82-2.53 (m, 4H), 1.81-1.50 (m, 7H), 1.42-1.13 (m, 5H).	-2.9 96.3

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
140-1		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetildihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 37 (etapa 2), 5-cloro-2-ethoxanilina (etapa 3). Métodos: V y después condiciones de separación quirial: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min. 1 <sup>a</sup> etuación	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33-8.21 (m, 2H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 27.5, 8.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.14-3.78 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.80-2.52 (m, 1H), 1.54 (dd, J = 24.8, 1.4 Hz, 10H), 1.24-1.00 (m, 4H).	+2.4 98.1
140-2		A	B	Materiales de partida: 6,6-dimetildihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 37 (etapa 2), 5-cloro-2-ethoxanilina (etapa 3). Métodos: V y después condiciones de separación quirial: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min. 2 <sup>a</sup> etuación	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34-8.21 (m, 2H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.70-7.45 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 27.5, 8.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.13-3.78 (m, 2H), 3.46 (d, J = 44.2 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 13.6, 9.7 Hz, 2H), 2.78-2.52 (m, 2H), 1.54 (dd, J = 24.7, 1.4 Hz, 9H), 1.33-0.88 (m, 3H).	-3.3 89.0

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis	RMN $^1$ H	[ $\alpha$ ] $_{D}^{20}$ ( $^{\circ}$ )(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
141-1		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 37 (etapa 2), 5-cloro-2-efoxianilina (etapa 3), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V y después condiciones de separación quirial: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); MeOH/DEA (100:0:1), 40 ml/min	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 31.3; 8.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.27-3.93 (m, 2H), 3.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.28-2.96 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 1.72-1.32 (m, 10H), 1.23-0.97 (m, 4H).	+2.6 >98
141-2		B	A	Materials de partida: 6,6-dimetilidhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 38 (etapa 2), 5-cloro-2-efoxianilina (etapa 3), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V y después condiciones de separación quirial: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); MeOH/DEA (100:0:1), 40 ml/min	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 8.9; 3.3 Hz, 2H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.30-2.96 (m, 2H), 2.73-2.53 (m, 1H), 1.71-1.34 (m, 9H), 1.26-0.98 (m, 4H), 0.95-0.71 (m, 2H).	-2.9 89

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H (µM)	Datos para R132C (µM)	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
143		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimethylidihidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2). 5-cloro-2-etoxyanilina (etapa 3); Métodos: V	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloruro de díhidrógeno-2H, cloruro de díhidrógeno-2H, rotamérica), 8.79 (s, 1H), 8.77-8.30 (dd, 1H, rotamérica), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.10-3.25 (m, 5H), 2.95-2.85 (m, 5H), 1.66-1.61 (m, 6H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	
143-1		A	B	Separación quirala IA (5 x 50 cm, 20 um); ChiralPak IA (40:60:0.04); 35 ml/min Hex/EtOAc/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16-7.99 (m, 3H), 7.62-7.37 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.22-3.18 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 3H), 1.65-1.45 (m, 9H), 1.23-0.90 (m, 4H).	-3.6 >98

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis	RMN $^1$ H	$[\alpha]_{D}^{20}$ (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
143-2		A	A	Separación quirial de 463: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.12-3.79 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.23 (t, J = 14.2 Hz, 3H), 2.79-2.54 (m, 5H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.18-0.96 (m, 3H).	+3.7 >95
144-1		A	A	Separación quirial: Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 Caudal: 35 ml/min	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.80-2.53 (m, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 7H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.13 (s, 0H), 1.13-0.89 (m, 4H).	+0.7 >98

(continuación)							
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis		RMN $^1$ H	$[\alpha]_{D}^{20}$ (°)(C=1) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$
144-2		A	B	Separación quirial: Columna: CHIRALPAK IA Fase móvil: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 Caudal: 35 mL/min	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17-8.02 (m, 3H), 7.59-7.39 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 2.94-2.56 (m, 4H), 2.24-2.01 (m, 2H), 1.56 (d, J = 13.8 Hz, 8H), 1.29-0.90 (m, 7H).	-0.8	87
145		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimetidihidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 18 (etapa 3), Metodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.15-8.01 (m, 2H), 7.65-7.42 (m, 3H), 7.11-6.36 (m, 2H), 5.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01-3.41 (m, 2H), 3.32-3.03 (m, 7H), 2.80-2.52 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 14.2, 2.1 Hz, 9H), 1.03 (ddt, J = 23.2, 13.8, 6.9 Hz, 9H).		

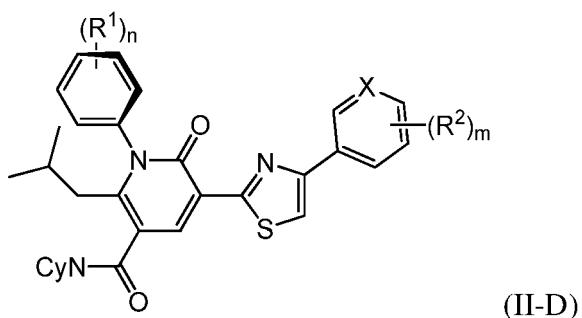
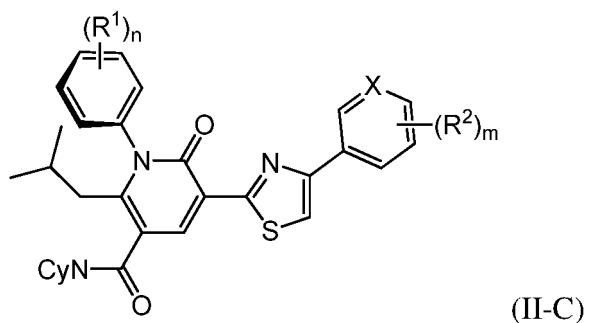
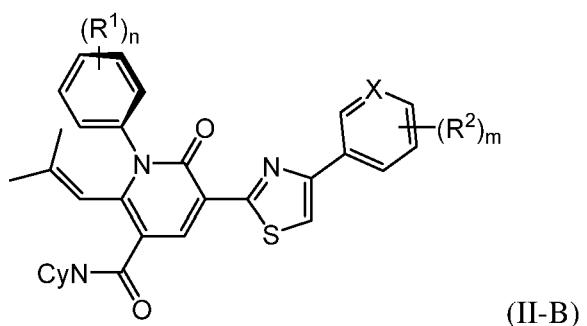
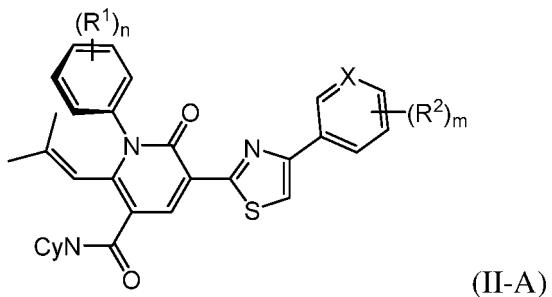
(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu$ M)	Datos para R132C ( $\mu$ M)	Método de síntesis	RMN $^1$ H	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}$ )(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> ) ee (%)
146		A	B	Materiales de partida: 6,6-dimétilidhidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 18 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-7.99 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.13-6.43 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.20-3.61 (m, 5H), 3.39 (c, J = 9.1; 7.6 Hz, 3H), 3.31-2.84 (m, 9H), 2.71-2.54 (m, 1H), 1.69-1.33 (m, 10H), 1.21-0.82 (m, 7H).	
147		A	A	Materiales de partida: 6,6-dimétilidhidro-2H-pirano-2,4(3H)-diona (etapa 1). Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 19 (etapa 3). Métodos: V	RMN $^1$ H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.18-7.99 (m, 2H), 7.59-7.43 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 19.2; 9.0 Hz, 1H), 6.91-6.63 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.53 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.89 (d, J = 20.1 Hz, 6H), 2.78-2.53 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 5.3; 2.3 Hz, 6H), 1.35-1.14 (m, 2H).	

(continuación)						
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis	RMN $^1\text{H}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ ( $^{\circ}\text{C}=1$ ) $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ ee (%)
148		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 20 (etapa 3), Métodos: V.	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 20.1; 8.8 Hz, 1H), 6.80-6.34 (m, 1H), 6.09 (c, J = 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.66-3.37 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.79-2.53 (m, 6H), 2.30 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 15.2 Hz, 7H).	
149		A	A	Materials de partida: 6,6-dimetilhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 20 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V.	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 24.9; 9.3 Hz, 1H), 6.87-6.55 (m, 2H), 5.46 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.28-2.99 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 5H), 2.38-1.95 (m, 2H), 1.78-1.40 (m, 6H), 1.22 (d, J = 10.6 Hz, 2H).	
150		B	A	Materials de partida: 6,6-dimetilhidro-2H-piran-2,4(3H)-diona (etapa 1), Nitrilo 1 (etapa 2), anilina 19 (etapa 3), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (usado en el método V, etapa 5); Métodos: V.	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 23.5; 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.89 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 2.64 (p, J = 1.9 Hz, 3H), 2.30 (p, J = 1.8 Hz, 3H), 1.71-1.46 (m, 9H), 1.31-1.14 (m, 3H).	

(continuación)							
N.º de comp.	Estructura	Datos para R132H ( $\mu\text{M}$ )	Datos para R132C ( $\mu\text{M}$ )	Método de síntesis		RMN $^1\text{H}$	
151-1		A	A	Separación quirala 151: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, cloruroformo-d) $\delta$ 8.82 (s a, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.68-6.46 (m, 1H, rotamérica), 5.60-5.28 (m, 1H, rotamérica) 4.16-2.84 (m, 9H), 2.42- 2.02 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.16- 0.81 (m, 3H).	[ $\alpha$ ] $_{D}^{20}$ (°)(C=1) CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	+3.8 >98
151-2		A	B	Separación quirala 151: ChiralPak IA (5 x 50 cm, 20 um); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 ml/min	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, cloruroformo-d) $\delta$ 8.81 (s a, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.67-6.49 (m, 1H, rotamérica), 5.61-5.29 (m, 1H, rotamérica), 4.14-2.86 (m, 9H), 2.41- 2.03 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.17- 0.80 (m, 3H).	-2.8 80.9	

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto atropisómero de fórmula II-A, II-B, II-C o II-D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

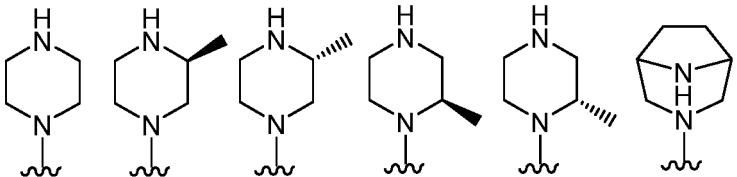


en donde

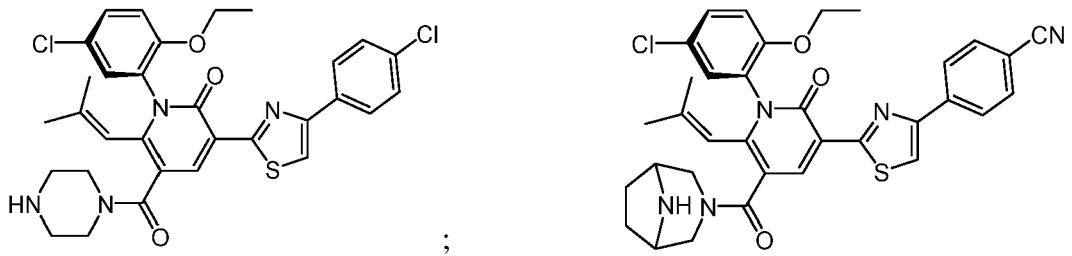
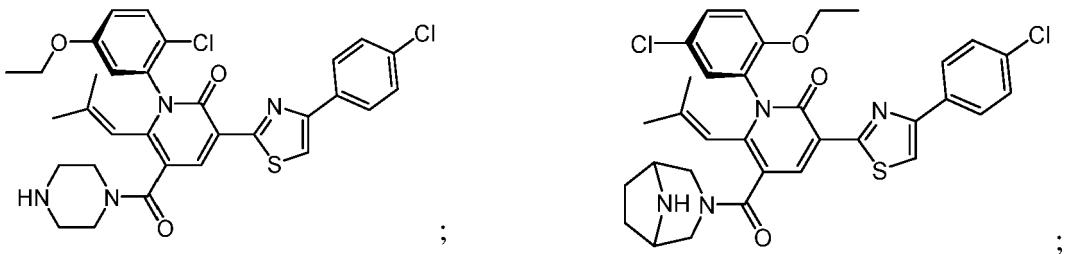
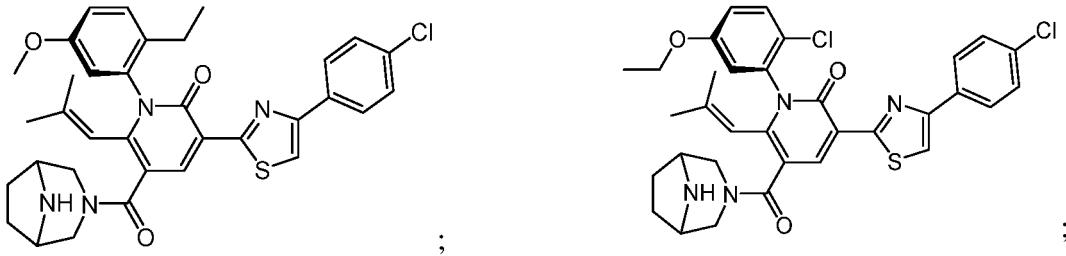
- 15 CyN es un grupo amina cíclica unido mediante un átomo de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; X es C o N;  
cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)amino;  
20 cada uno de m y n es independientemente 1, 2 o 3 y

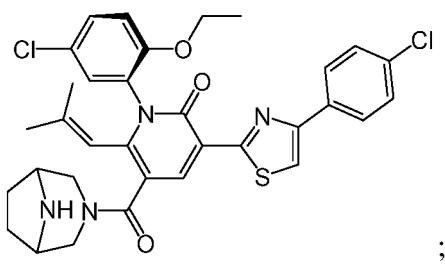
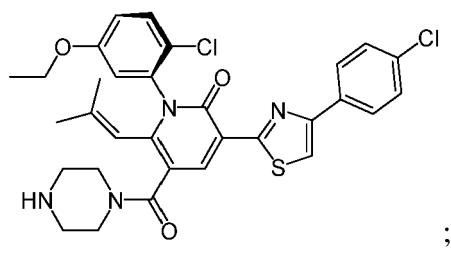
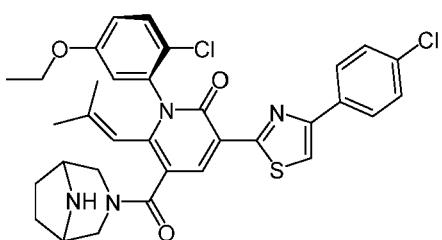
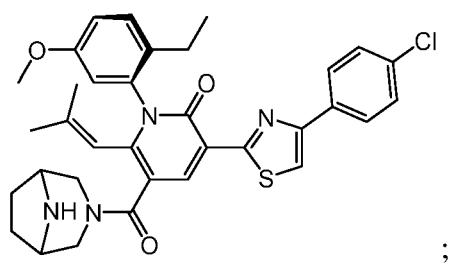
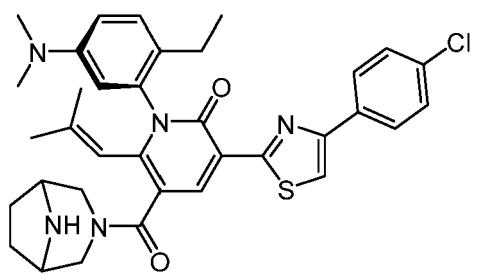
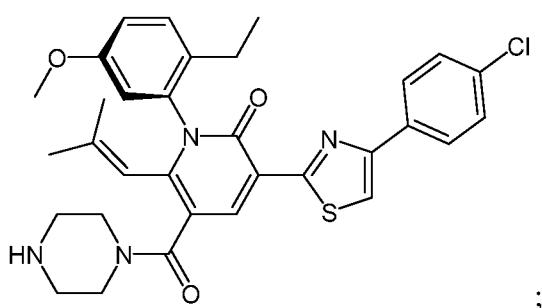
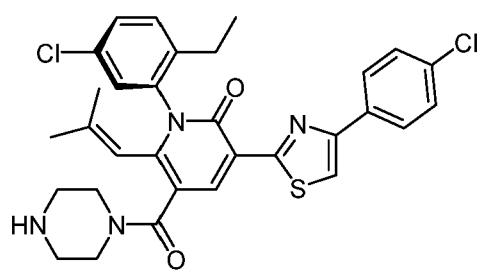
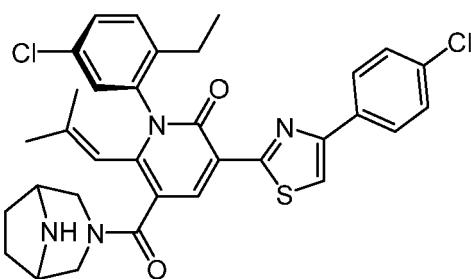
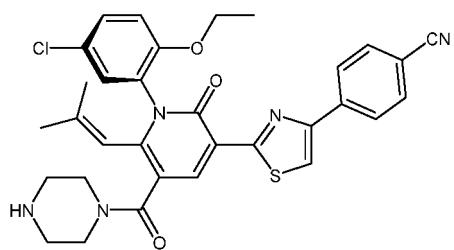
al menos un grupo R<sup>1</sup> es un sustituyente orto y el atropisómero de fórmula II-A, II-B, II-C o II-D está presente en exceso de su enantiómero correspondiente.

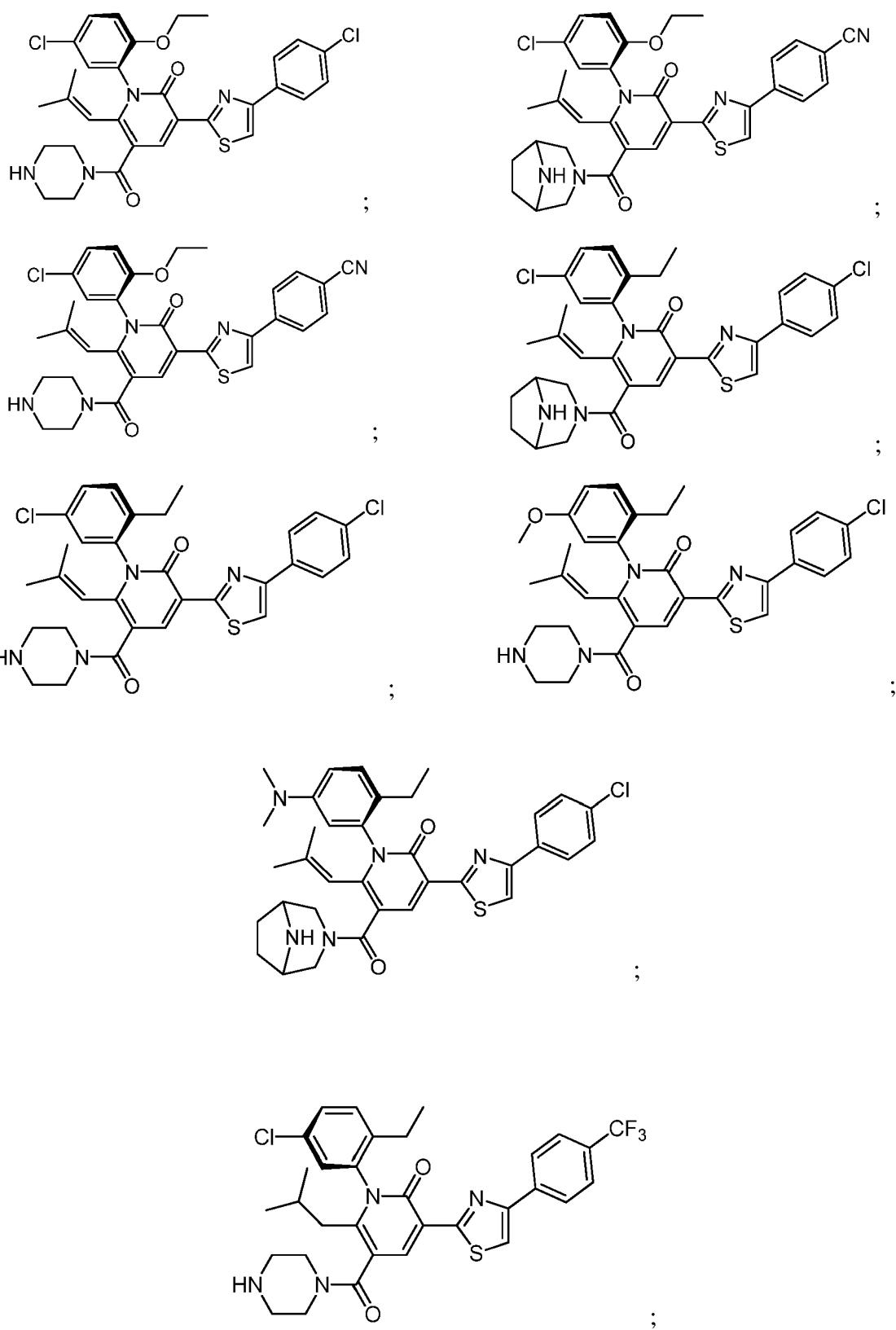
- 5    2. El compuesto atropisómero o la sal de la reivindicación 1, en donde el atropisómero está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente.
- 10    3. El compuesto atropisómero o la sal de la reivindicación 1 o 2, en donde m es 1 y R<sup>2</sup> es un 4-sustituyente.
- 15    4. El compuesto atropisómero o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>2</sup> es 4-Cl, 4-CF<sub>3</sub>, 4-CHF<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O o 4-CN.
- 20    5. El compuesto atropisómero o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es C y R<sup>2</sup> es 4-Cl, 4-CF<sub>3</sub>, 4-CHF<sub>2</sub> o 4-CN.
- 15    6. El compuesto atropisómero o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es N y R<sup>2</sup> es 4-CF<sub>3</sub>, 4-CHF<sub>2</sub> o 4-CH<sub>3</sub>O.
- 20    7. El compuesto atropisómero o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde n es 2 y R<sup>1</sup> es 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 5-CH<sub>3</sub>O; o 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 5-Cl; o 2-Cl, 5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N; o 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 5-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O; o 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 5-Cl; o 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 5-NC o di-2,6-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.
- 20    8. El compuesto atropisómero o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde CyN- es:

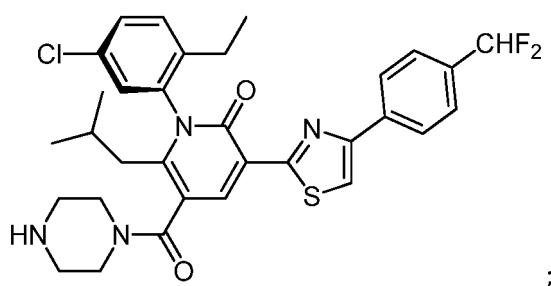


- 25    9. El compuesto atropisómero o la sal del mismo, de la reivindicación 1, en donde el compuesto atropisómero es uno de los compuestos siguientes:

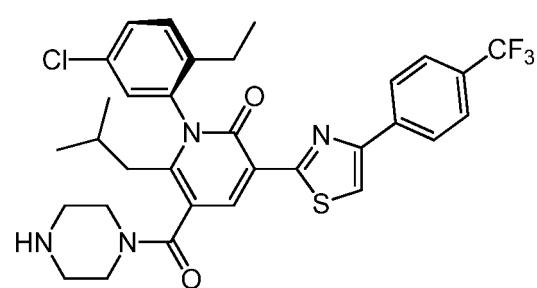
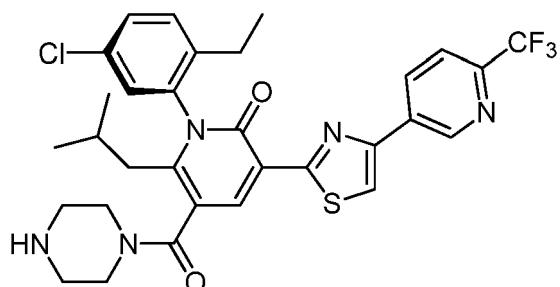




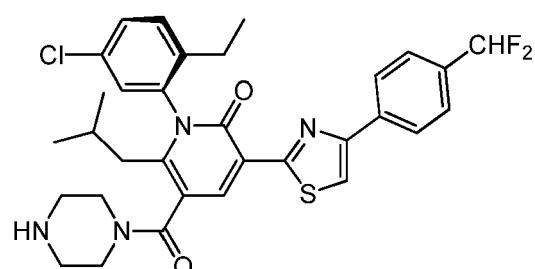




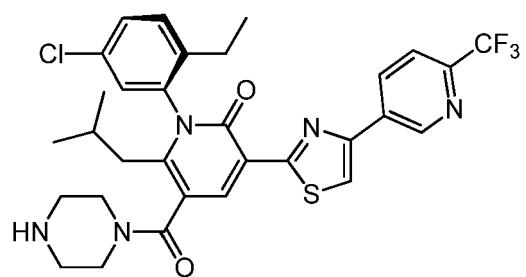
1



•



0



10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

11. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición de la reivindicación 10, para su uso en un método de tratamiento de un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación de IDH1, en

donde la mutación de IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de  $\alpha$ -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente.

- 5      12. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la mutación de IDH1 es una mutación IDH1 R132H o IDH1 R132C.
- 10     13. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide aguda, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, sarcoma, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma no Hodgkin, astrocitoma, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinomas, condrosarcoma o cáncer de colon.
- 15     14. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición de la reivindicación 10, para su uso en un método para tratar la enfermedad de Ollier o el síndrome de Maffuci.
- 15     15. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el método comprende además administrar al menos otro agente terapéutico.