

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 923 875**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12	(2006.01)	C07D 213/40	(2006.01)
C07D 237/08	(2006.01)	C07D 213/64	(2006.01)
C07D 239/34	(2006.01)	C07D 307/52	(2006.01)
C07D 241/12	(2006.01)	A61K 31/4402	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 261/08	(2006.01)		
C07D 263/32	(2006.01)		
C07D 271/07	(2006.01)		
C07D 277/28	(2006.01)		
C07D 209/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2017 PCT/US2017/031367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17193041**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2017 E 17724209 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022 EP 3452453**

54 Título: **Moduladores de la vía integrada del estrés**

30 Prioridad:

05.05.2016 US 201662332280 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2022

73 Titular/es:

**CALICO LIFE SCIENCES LLC (50.0%)
1170 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US y
ABBVIE INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SIDRAUSKI, CARMELA;
PLIUSHCHEV, MARINA;
FROST, JENNIFER, M.;
BLACK, LAWRENCE, A.;
XU, XIANGDONG;
SWEIS, RAMZI, FARAH;
SHI, LEI;
ZHANG, QINGWEI;
TONG, YUNSONG;
HUTCHINS, CHARLES, W.;
CHUNG, SEUNGWON y
DART, MICHAEL, J.**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 923 875 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

Moduladores de la vía integrada del estrés

Antecedentes

En los metazoos, diversas señales de estrés convergen en un único evento de fosforilación en la serina 51 de un efector común, el factor de iniciación de la traducción eIF2 α . Esta etapa lo llevan a cabo cuatro eIF2 α quinasas en las células de mamíferos: PERK, que responde a la acumulación de proteínas no plegadas en el retículo endoplásmico (RE), GCN2 a la falta de aminoácidos y a la luz ultravioleta, PKR a la infección viral y al estrés metabólico, y HRI a la deficiencia de hemo. Este conjunto de vías de señalización se ha denominado “respuesta integrada al estrés” (ISR), dado que convergen en el mismo acontecimiento molecular. La fosforilación de eIF2 α da lugar a una atenuación de la traducción con consecuencias que permiten a las células hacer frente a las diversas tensiones (Wek, R.C. *et al.*, *Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1):7 a 11).

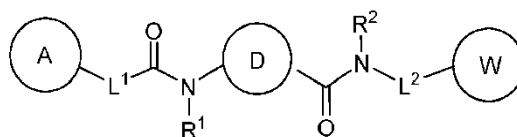
El eIF2 (que consiste en tres subunidades, α , β y γ) se une al GTP y al Met-ARNt iniciador para formar el complejo ternario (eIF2-GTP-Met-ARNt), que, a su vez, se asocia con la subunidad ribosomal 40S que explora la 5'UTR de los ARNm para seleccionar el codón AUG iniciador. Tras la fosforilación de su subunidad α , eIF2 se convierte en un inhibidor competitivo de su factor de intercambio de GTP (GEF), eIF2B (Hinnebusch, A.G. y Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* (2012) 4(10)). La unión estrecha y no productiva del eIF2 fosforilado al eIF2B impide la carga del complejo eIF2 con GTP, para de ese modo bloquear la formación del complejo ternario y reducir la iniciación de la traducción (Krishnamoorthy, T. *et al.*, *Mol. Cell Biol.* (2001) 21(15):5018 a 5030). Dado que eIF2B es menos abundante que eIF2, la fosforilación de sólo una pequeña fracción del total de eIF2 tiene un impacto dramático en la actividad de eIF2B en las células. eIF2B es una máquina molecular compleja, compuesta por cinco subunidades diferentes, eIF2B1 a eIF2B5. eIF2B5 cataliza la reacción de intercambio GDP/GTP y, junto con una subunidad parcialmente homóloga eIF2B3, constituye el “núcleo catalítico” (Williams, D.D. *et al.*, *J Biol. Chem.* (2001) 276:24697 a 24703). Las tres subunidades restantes (eIF2B1, eIF2B2 y eIF2B4) también son altamente homólogas entre sí y forman un “subcomplejo regulador” que proporciona sitios de unión para el sustrato eIF2 de eIF2B (Dev, K. *et al.*, *Mol. Cell Biol.* (2010) 30:5218a 5233). El intercambio de GDP con GTP en eIF2 es catalizado por su factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) eIF2B. eIF2B existe como un decámero (B12 B22 B32 B42 B52) o dímero de dos pentámeros en las células (Gordiyenko, Y. *et al.*, *Nat. Commun.* (2014) 5:3902, Wortham, N.C. *et al.*, *FASEB J* (2014) 28:2225 a 2237). Las moléculas tales como ISRIB interactúan con la conformación del dímero de eIF2B y la estabilizan, para de ese modo potenciar la actividad intrínseca del GEF y haciendo que las células sean menos sensibles a los efectos celulares de la fosforilación de eIF2 α (Sidrauski, C. *et al.*, *eLife* (2015) e07314, Sekine, Y. *et al.*, *Science* (2015) 348:1027 a 1030). El documento US 2016/096800 describe compuestos y procedimientos útiles para modular los efectos traslacionales de la fosforilación de eIF2 α , la respuesta integrada al estrés (ISR) y la respuesta a las proteínas no plegadas (UPR); para tratar enfermedades; para aumentar la producción de proteínas y para mejorar la memoria a largo plazo.

Las pequeñas moléculas terapéuticas que pueden modular la actividad de eIF2B pueden tener el potencial de atenuar la rama PERK de la UPR y la ISR general, y por lo tanto se pueden utilizar en la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades, tal como una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica.

Sumario de la invención

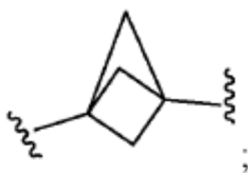
La presente invención presenta compuestos, composiciones y compuestos para su uso en la modulación de eIF2B (por ejemplo, la activación de eIF2B) y la atenuación de la vía de señalización ISR. En algunas realizaciones, la presente invención presenta un modulador de eIF2B (por ejemplo, un activador de eIF2B) que comprende compuestos descritos en las reivindicaciones anexas o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico de los mismos. En otras realizaciones, la presente invención presenta compuestos descritos en las reivindicaciones anexas o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado con una función alterada de eIF2B o de componentes de la vía ISR (por ejemplo, la vía eIF2).

En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en la que: D es



L¹ es -CH₂O-* o -CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a A;

L² se selecciona del grupo formado por -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂O-, y -CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a W;

5 R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^Y;

W es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y;

cada R^X es oxo o -OR^A;

10 cada R^Y se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -S(O)₂R^D, -S(R^F)_m, o G¹; o 2 grupos R^Y en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un heterociclilo de 3 a 7 miembros, un arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X;

15 cada G¹ es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z;

cada R^Z es independientemente alquilo C₁-C₆;

R^A es, en cada ocurrencia, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R^D es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o -NR^{B1}R^{C1};

20 cada R^F es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo, o haloalquilo C₁-C₆;

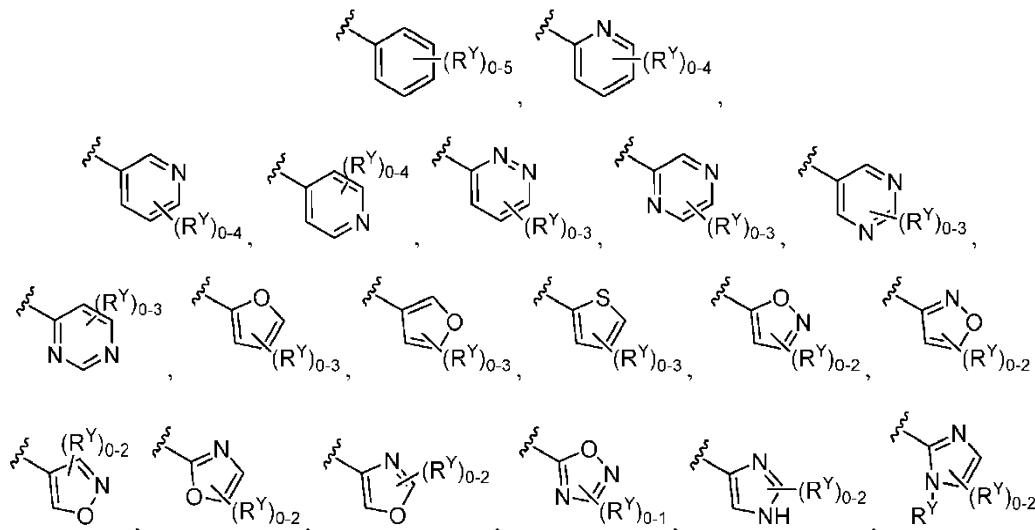
cada uno de R^{B1} y R^{C1} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y m es 1, 3 o 5.

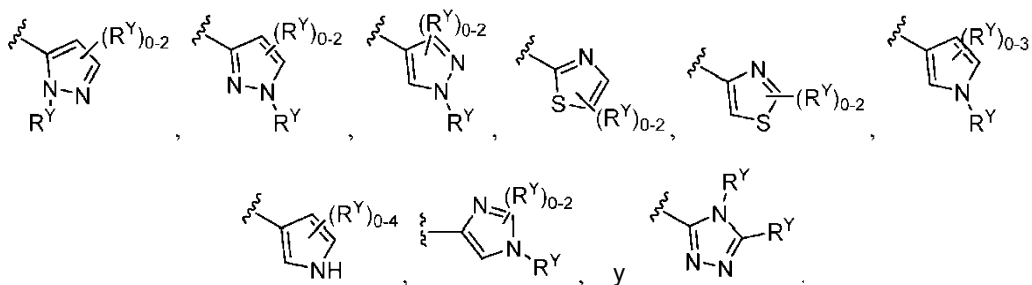
En algunas realizaciones, cada L¹ y L² se selecciona independientemente entre CH₂O-* o CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a A y W, respectivamente. En algunas realizaciones, L¹ es CH₂O-* y L² es CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a A y W, respectivamente.

25 En una realización, R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o -CH₃. En algunas realizaciones, R¹ y R² son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, A es fenilo y W es independientemente fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, cada A y W es independientemente fenilo. En algunas realizaciones, A es fenilo y W es un heteroarilo de 5 a 6 miembros.

30 En algunas realizaciones, W es un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, 2 grupos R^Y en átomos adyacentes de W, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo fusionado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X que forman un heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 10 miembros, un heteroarilo de 9 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre de acuerdo con lo permitido por la valencia. En algunas realizaciones, W se selecciona entre:

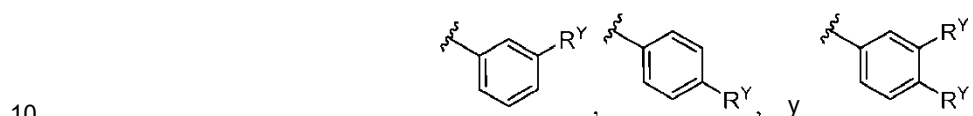




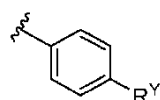
5 En algunas realizaciones, R^Y es cloro, fluoro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, o $-SCF_3$.

En algunas realizaciones, G^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z . En algunas realizaciones, cada R^Z es un alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_3$).

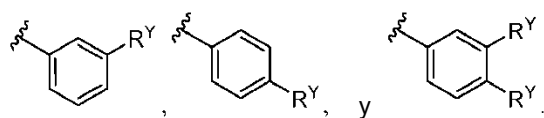
En algunas realizaciones, W es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y , y cada R^Y es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo. En algunas realizaciones, cada uno de A y W se selecciona de:



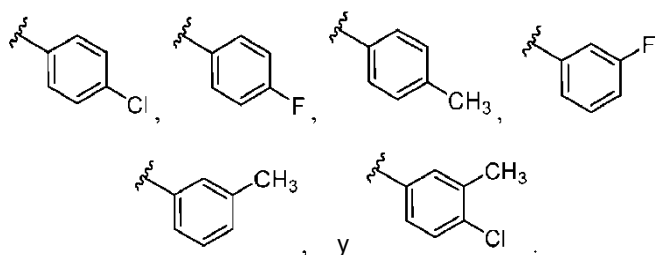
En algunas realizaciones, A es



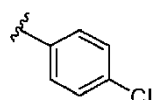
y W se selecciona entre



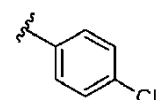
15 En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente cloro, fluoro o $-CH_3$. En algunas realizaciones, cada uno de A y W se selecciona de



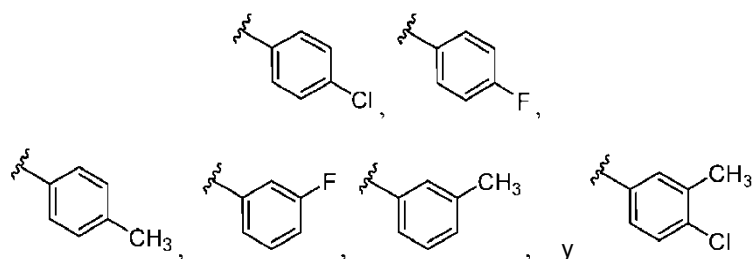
En algunas realizaciones, A es



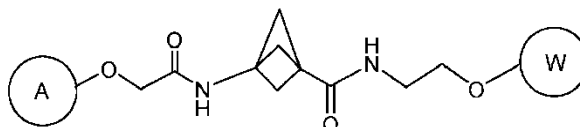
En algunas realizaciones, A es



W se selecciona de



En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-d):

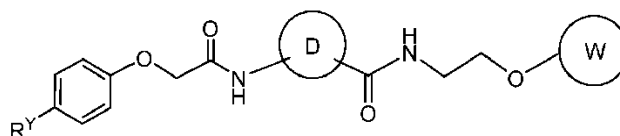


5

Fórmula (I-d)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de A y W se define como para la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-e):

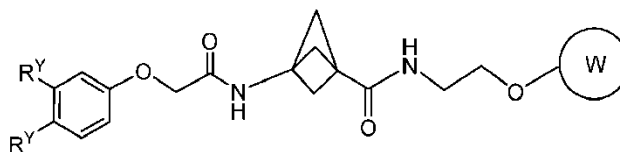


10

Fórmula (I-e)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de D, W y RY se define como para la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-f):

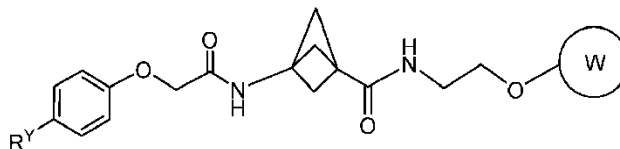


15

Fórmula (I-f)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de W y RY se define como para la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-g):



20

Fórmula (I-g)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de W y RY se define como para la Fórmula (I).

En otro aspecto, la presente invención presenta un compuesto seleccionado de cualquier compuesto establecido en la Tabla 1 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

25

En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se formula como una composición aceptable para uso farmacéutico que comprende el compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Un compuesto o composición descrito en la presente memoria puede ser para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado con la función deteriorada de eIF2B o componentes en la vía ISR (por ejemplo, la vía eIF2) en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición del mismo, a un sujeto.

Un compuesto o composición descrito en la presente memoria puede ser para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con la modulación (por ejemplo, una disminución) de la actividad o el nivel de eIF2B, la modulación (por ejemplo, una disminución) de la actividad o el nivel de eIF2 α , la modulación (por ejemplo, un aumento) de la fosforilación de eIF2 α , la modulación (por ejemplo, un aumento) de la actividad de la vía de eIF2 α fosforilada, o modulación (por ejemplo, un aumento) de la actividad de ISR en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición del mismo, a un sujeto. La enfermedad puede estar causada por una mutación en un gen o secuencia proteica relacionada con un miembro de la vía eIF2 (por ejemplo, la vía de señalización eIF2 α o la vía ISR).

Descripción detallada de la invención

La presente invención presenta los compuestos descritos en las reivindicaciones adjuntas o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico de los mismos, y las composiciones de los mismos. Estos compuestos y composiciones se pueden utilizar, por ejemplo, en la modulación (por ejemplo, la activación) de eIF2B y la atenuación de la vía de señalización ISR.

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de los grupos funcionales específicos y los términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ta Ed., portada interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en ella. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los elementos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ta edición, John Wiley & Sons, Inc, Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989 y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria tienen su significado convencional dentro de las artes químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas expuestas en la presente memoria se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las artes químicas.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferentes se pueden preparar por medio de síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977) Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca además los compuestos descritos en la presente memoria como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

Como se utiliza en la presente memoria, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y está, por lo tanto, en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el compuesto comprende más del 75% en peso, más del 80% en peso, más del 85% en peso, más del 90% en peso, más del 91% en peso, más del 92% en peso, más del 93% en peso, más del 94% en peso, más del 95% en peso, más del 96% en peso, más del 97% en peso, más del 98% en peso, más del 99% en peso, más del 99,5% en peso, o más del 99,9% en peso, del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

En las composiciones proporcionadas en la presente memoria, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el

compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90% de excipiente y aproximadamente el 10% de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en dichas composiciones puede, por ejemplo, comprender, como mínimo, aproximadamente el 95% en peso del compuesto R y, como máximo, aproximadamente el 5% en peso del compuesto S, por peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90% de excipiente y aproximadamente el 10% de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede, por ejemplo, comprender, como mínimo, aproximadamente el 95% en peso del compuesto S y como máximo aproximadamente el 5% en peso del compuesto R, por peso total del compuesto. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede ser formulado con poco o ningún excipiente o portador.

El compuesto descrito en la presente memoria también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluyen ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluyen ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluyen ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

Los artículos “un” y “una” se pueden utilizar en la presente memoria para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, “un análogo” significa un análogo o más de un análogo.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y sub-intervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” pretende abarcar, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_5$, $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_2\text{-C}_6$, $\text{C}_2\text{-C}_5$, $\text{C}_2\text{-C}_4$, $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{C}_3\text{-C}_5$, $\text{C}_3\text{-C}_4$, $\text{C}_4\text{-C}_6$, $\text{C}_4\text{-C}_5$, y $\text{C}_5\text{-C}_6$.

Los siguientes términos tienen los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

El término “alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo C_1 ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”). Los ejemplos de grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ son el metilo (C_1), el etilo (C_2), el n-propilo (C_3), el isopropilo (C_3), el n-butilo (C_4), el terc-butilo (C_4), el sec-butilo (C_4), el isobutilo (C_4), el n-pentilo (C_5), el 3-pentanilo (C_5), el amilo (C_5), el neopentilo (C_5), el 3-metil-2-butanilo (C_5), el amilo terciario (C_5) y el n-hexilo (C_6). Otros ejemplos de grupos alquilo incluyen el n-heptilo (C_7), el n-octilo (C_8) y similares. Cada caso de un grupo alquilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “alquilo no sustituido”) o sustituido (un “alquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C_{1-10} no sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_3$). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C_{1-6} sustituido. Las abreviaturas comunes de alquilo incluyen Me ($-\text{CH}_3$), Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), iPr ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), nPr ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), n-Bu ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), o i-Bu ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

El término “alquilenilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, son preferentes en la presente invención aquellos grupos que tengan 10 o menos átomos de carbono. El término “alquenileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alqueno. Un grupo alquilenilo se puede describir, por ejemplo, como un alquilenilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ miembros, en el que el término “miembros” se refiere a los átomos de no hidrógeno dentro de la fracción.

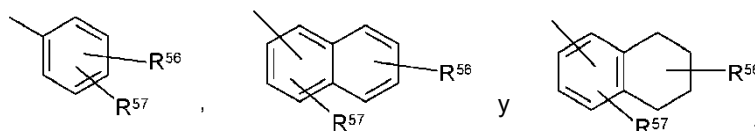
El término “alquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y ningún triple enlace (“alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono (“alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono (“alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono (“alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_5$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono (“alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono (“alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_3$ ”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono (“alquenilo C_2 ”). Los uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tales como en el 2-butenilo) o terminales (tales como en el 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ incluyen el etenilo (C_2), el 1-propenilo (C_3), el 2-propenilo (C_3), el 1-butenilo (C_4), el 2-butenilo (C_4), el butadienilo (C_4), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ incluyen los grupos alquenilo C_{2-4} antes mencionados, así como el pentenilo (C_5), el pentadienilo (C_5), el

hexenilo (C_6) y otros similares. Otros ejemplos de alquenilo son el heptenilo (C_7), el octenilo (C_8), el octatrienilo (C_8) y similares. Cada caso de un grupo alquenilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C_{2-10} no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C_{2-6} sustituido.

El término "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) (por ejemplo, con 6, 10 o 14 π electrones compartidos en un conjunto cíclico) con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C_6 - C_{14} "). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono de anillo ("arilo C_6 "; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10} "; por ejemplo, naftilo tales como el 1-naftilo y el 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14} "; por ejemplo, antracilo). Un grupo arilo se puede describir, por ejemplo, como un arilo de C_6 - C_{10} miembros, en el que el término "miembros" se refiere a los átomos del anillo que no son de hidrógeno dentro de la fracción. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, el fenilo, el naftilo, el indenilo y el tetrahidronaftilo. Cada caso de un grupo arilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C_6 - C_{14} no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C_6 - C_{14} sustituido.

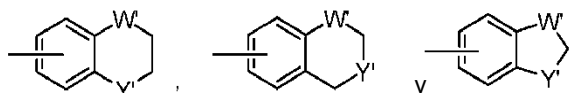
En ciertas realizaciones, un grupo arilo está sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1 - C_8 , haloalquilo C_1 - C_8 , haloxialquilo C_1 - C_8 , ciano, hidroxilo, alquilo C_1 - C_8 y amino.

Algunos ejemplos de arilos sustituidos representativos son los siguientes



en el que uno de R^{56} y R^{57} puede ser hidrógeno y al menos uno de R^{56} y R^{57} se selecciona cada uno independientemente de alquilo C_1 - C_8 , haloalquilo C_1 - C_8 , heterociclilo de 4 a 10 miembros, alcanoiilo, alcoxialquilo C_1 - C_8 , heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$, $C(O)Alquilo$, $C(O)Oarilo$, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alquilo, S(O)-alquilo, S(O)₂-alquilo, S-arilo, S(O)-arilo, S(O)₂-arilo; o R^{56} y R^{57} se pueden unir para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S.

Otros grupos arílicos representativos que tienen un grupo heterociclo fusionado son los siguientes:



en el que cada W' se selecciona de entre $C(R^{66})_2$, NR^{66} , O y S; y cada Y' se selecciona de entre carbonilo, NR^{66} , O y S; y R^{66} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6 - C_{10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

Un "arileno" y un "heteroarileno", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente derivado de un arilo y un heteroarilo, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tienilo, furanilo, indolilo, benzoxadiazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, tianaftanilo, pirrolopiridinilo, indazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, piridopirazinilo, quinazolinonilo, benzoisoxazolilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofenilo, fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furiltienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo o quinolilo. Los ejemplos anteriores pueden estar sustituidos o no sustituidos y los radicales divalentes de cada ejemplo de heteroarilo anterior son ejemplos no limitantes de heteroarileno.

"Halo" o "halógeno", independientemente o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). El término "haluro" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro. En ciertas realizaciones, el grupo halo es flúor o cloro.

Además, los términos tales como "haloalquilo" se refieren a monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C_1 - C_6 " incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo

contrario, una cadena recta o ramificada estable no cíclica, o combinaciones de las mismas, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo/s O, N, P, S y Si se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los grupos heteroalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, y $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Cuando se recite “heteroalquilo”, seguido por recitaciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}$, o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{CH}_2\text{O}$ o $-\text{NR}^{\text{BRC}}$ no son redundantes ni se excluyen mutuamente. Más bien, los grupos heteroalquilo específicos se recitan para añadir claridad. Por lo tanto, el término “heteroalquilo” no se debe interpretar en la presente memoria como una exclusión de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}$, o similares.

Del mismo modo, el término “heteroalquileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado del heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, $-\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Un grupo heteroalquileno se puede describir, por ejemplo, como un heteroalquileno de 2 a 7 miembros, en el que el término “miembro” se refiere a los átomos de no hidrógeno dentro de la fracción. En el caso de los grupos heteroalquilenos, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilenedioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, en el caso de los grupos de enlace alquilénicos y heteroalquilénicos, la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ puede representar tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

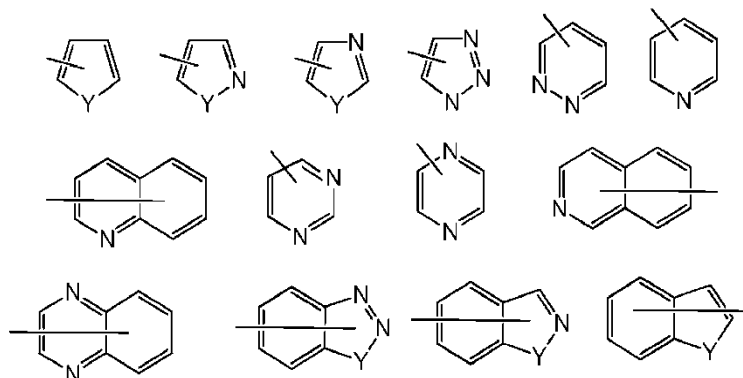
El término “heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, que tienen 6 o 10 π electrones compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillos aromáticos, en los que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 10 miembros”). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, de acuerdo con lo permitido por la valencia. Los sistemas de anillos bicíclicos heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o heteroarilo, y en estos casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos fusionados (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilos bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquiera de los dos anillos, es decir, en el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). Un grupo heteroarilo se puede describir, por ejemplo, como un heteroarilo de 6 a 10 miembros, en el que el término “miembro” se refiere a los átomos de anillo que no son de hidrógeno dentro de la fracción.

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y heteroátomos en el anillo de 1 a 4 proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 10 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 8 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 6 miembros”). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada caso de un grupo heteroarilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “heteroarilo no sustituido”) o sustituido (un “heteroarilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido.

Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el pirrolilo, el furanilo y el tiofenilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazolilo, el oxadiazolilo y el tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, el tetrazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el piridinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin

limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo ejemplares de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen las siguientes fórmulas:



en el que cada Y se selecciona entre carbonilo, N, NR⁶⁵, O y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("C₃-C₁₀ cicloalquilo") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en anillo ("C₃-C₈ cicloalquilo"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en anillo ("C₃-C₆ cicloalquilo"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en anillo ("C₃-C₆ cicloalquilo"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en anillo ("C₅-C₁₀ cicloalquilo"). Un grupo cicloalquilo se puede describir, por ejemplo, como un cicloalquilo de C₄-C₇ miembros, en el que el término "miembros" se refiere a los átomos del anillo que no son de hidrógeno dentro de la fracción. Los grupos cicloalquilo C₃-C₆ ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Los grupos cicloalquilo C₃-C₈ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilo C₃-C₆ antes mencionados, así como el cicloheptilo (C₇), el cicloheptenilo (C₇), el cicloheptadienilo (C₇), el cicloheptatrienilo (C₇), el ciclooctilo (C₈), el ciclooctenilo (C₈), el cubanilo (C₈), el biciclo[1.1.1]pentanilo (C₅), el biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), el biciclo[2.1.1]hexanilo (C₆), el biciclo[3.1.1]heptanilo (C₇), y similares. Los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilo C₃-C₈ antes mencionados, así como ciclononilo (C₉), ciclodecenilo (C₁₀), ciclodeceno (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico ("cicloalquilo monocíclico") o contiene un sistema de anillos fusionados, con puente o espiro, tal como un sistema bicíclico ("cicloalquilo bicíclico") y puede estar saturado o ser parcialmente insaturado. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión está en el anillo de cicloalquilo, y en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillos de cicloalquilo. Cada caso de un grupo cicloalquilo puede estar independientemente y opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido.

En algunas realizaciones, el "cicloalquilo" es un grupo cicloalquilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en anillo ("cicloalquilo C₃-C₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en anillo ("cicloalquilo C₃-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en anillo ("cicloalquilo C₃-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en anillo ("cicloalquilo C₅-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en anillo ("cicloalquilo C₅-C₁₀"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅-C₆ incluyen el ciclopentilo (C₅) y el ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅-C₆ antes mencionados, así como el ciclopropilo (C₃) y el ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃-C₆ antes mencionados, así como el cicloheptilo (C₇) y el ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo

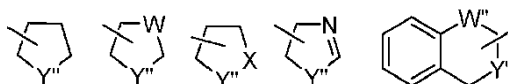
es un cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido.

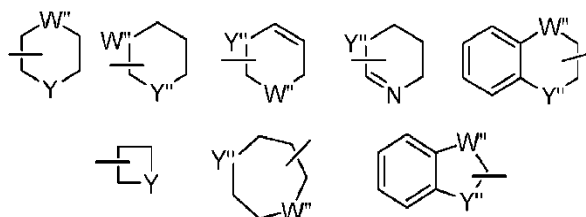
El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3 a 10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, de acuerdo con lo permitido por la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillos fusionados, con puentes o espirales, tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o ser parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos bicíclicos heterocíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El término "heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos cicloalquilo, en los que el punto de unión está en el anillo cicloalquilo o en el heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos de heterociclilo. Un grupo heterociclilo se puede describir, por ejemplo, como un heterociclilo de 3 a 7 miembros, en el que el término "miembro" se refiere a los átomos del anillo que no son de hidrógeno, es decir, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio, dentro de la fracción. Cada caso de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 5 a 10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5 a 6 miembros tiene un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterocíclicos de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el azirdinilo, el oxiranilo, el tiorenilo. Los grupos heterocíclicos de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el azetidino, el oxetanilo y el tietanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el tetrahidrofurano, el dihidrofurano, el tetrahidrotiofeno, el dihidrotiofeno, el pirrolidinilo, el dihidropirrolilo y la pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, el dioxolanilo, el oxasulfuranilo, el disulfuranilo y la oxazolidina-2-ona. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazolinilo, el oxadiazolinilo y el tiadiazolinilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el piperidinilo, el piperidinilo, el morfolinilo, el ditianilo, el dioxanilo. Los grupos heterocíclicos de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazinanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el azepanilo, el oxepanilo y el tiepanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el azocanilo, el oxecanilo y el tiocanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros fusionados a un anillo de arilo C_6 (también denominados en la presente memoria como anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, el indolinilo, el isoindolinilo, el dihidrobenzofurano, el dihidrobenzotienilo, el benzoxazolinilo y similares. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros fusionados a un anillo de arilo (también denominados en la presente memoria como anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, el tetrahydroquinolinilo, el tetrahydroisoquinolinilo y similares.

En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de grupos heterocíclicos:





en el que cada W'' se selecciona de entre CR^{67} , $C(R^{67})_2$, NR^{67} , O y S; y cada Y'' se selecciona de entre NR^{67} , O y S; y R^{67} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros. Estos anillos de heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acil, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (por ejemplo, amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen el carbonilo o el tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de la lactama y de la urea.

Por grupo "heterociclilo que contiene nitrógeno" se entiende un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil piperazinas tales como la N-metil piperazina. Algunos ejemplos particulares son la azetidina, la piperidona y la piperazona.

El término "amino" se refiere al radical $-NR^{70}R^{71}$, en el que R^{70} y R^{71} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas realizaciones, amino se refiere a NH_2 .

El término "ciano" se refiere al radical $-CN$.

El término "hidroxilo" se refiere al radical $-OH$.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en la presente memoria, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alqueno "sustituido" o "no sustituido", alquino "sustituido" o "no sustituido", cicloalquilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o de nitrógeno) se sustituye por un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que al sustituirlo da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre espontáneamente una transformación tal como por reordenación, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla para incluir la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos, tales como cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria que dan lugar a la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de estas combinaciones a fin de llegar a un compuesto estable. A efectos de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en la presente memoria que satisfaga las valencias de los heteroátomos y resulte en la formación de una fracción estable.

Dos o más sustituyentes se pueden unir opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los denominados sustituyentes formadores de anillos se encuentran típicamente, aunque no necesariamente, unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a miembros adyacentes de una estructura base cíclica crean una estructura de anillo fusionado. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a un solo miembro de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a un solo miembro de una estructura base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros no adyacentes de la estructura base.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado a un grupo amino cuaternario catiónico a fin de mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (por ejemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, sulfonato de 10 alcanforos, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato, etano-1-ácido sulfónico-2-sulfonato, y similares), e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

El término "sales aceptables para uso farmacéutico" se refiere a las sales de los compuestos activos que se

preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente descripción contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases por medio del contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente descripción contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácidos por medio del contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aceptables para uso farmacéutico incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico, y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1 a 19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que el compuesto se convierta en sales de adición de bases o de ácidos. Otros portadores aceptables para uso farmacéutico conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para la presente invención. Las sales tienden a ser más solubles en agua o en otros disolventes próticos que sus formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en un primer tampón, por ejemplo, en 1 mM a 50 mM de histidina, 0. 1% a 2% de sacarosa, 2% a 7% de manitol en un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un segundo tampón antes de su uso.

De este modo, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tales como con ácidos aceptables para uso farmacéutico. La presente invención incluye tales sales. Los ejemplos de dichas sales son los clorhidratos, los bromhidratos, los sulfatos, los metanosulfonatos, los nitratos, los maleatos, los acetatos, los citratos, los fumaratos, los tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas), los succinatos, los benzoatos y las sales con aminoácidos tales como el ácido glutámico. Estas sales se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Las formas neutras de los compuestos preferentemente se regeneran por medio del contacto de la sal con una base o ácido, y el aislamiento del compuesto progenitor de la manera convencional. La forma progenitora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Además de las formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son aquellos compuestos que se someten fácilmente a cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están comprendidas en el ámbito de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del ámbito de la presente invención.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "sal" se refiere a las sales ácidas o básicas de los compuestos utilizados en los procedimientos de la presente invención. Los ejemplos ilustrativos de sales aceptables son sales de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), sales de ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares).

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisométricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos, y los isómeros individuales se engloban dentro del ámbito de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que son conocidos en la técnica por ser demasiado inestables para sintetizar y/o aislar. La presente invención pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- se pueden preparar mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse por medio de técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “isómeros” se refiere a los compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por lo tanto el mismo peso molecular, pero que difieren en cuanto a la disposición estructural o la configuración de los átomos.

5 El término “tautómero”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas de los compuestos están dentro del alcance de la invención.

10 Los términos “tratamiento” o “en tratamiento” se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora o prevención de una lesión, enfermedad, afección o trastorno, que incluyen cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como supresión; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentización en la tasa de degeneración o decaimiento; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden estar basados en parámetros objetivos o subjetivos; incluidos los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, ciertos procedimientos de la presente memoria 15 tratan el cáncer (por ejemplo, el cáncer de páncreas, el cáncer de mama, el mieloma múltiple, los cánceres de células secretoras), las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal), las leucodistrofias (por ejemplo, la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC), disfunción cognitiva posquirúrgica, lesión cerebral traumática, síndromes de discapacidad intelectual, enfermedades inflamatorias, enfermedades musculoesqueléticas, 20 enfermedades metabólicas, o enfermedades o trastornos asociados con una función alterada de eIF2B o de los componentes de una vía de transducción de señales o de señalización, incluida la ISR y la disminución de la actividad de la vía de eIF2). Por ejemplo, ciertos procedimientos de la presente memoria tratan el cáncer por medio de la disminución o reducción o prevención de la ocurrencia, el crecimiento, la metástasis o la progresión del cáncer o la disminución de un síntoma del cáncer; el tratamiento de la neurodegeneración por medio de la mejora del bienestar mental, el aumento de la función mental, la ralentización de la disminución de la función mental, la 25 disminución de la demencia, el retraso de la aparición de la demencia, la mejora de las habilidades cognitivas, la disminución de la pérdida de habilidades cognitivas, la mejora de la memoria, la disminución de la degradación de la memoria, la disminución de un síntoma de la neurodegeneración o la prolongación de la supervivencia; el tratamiento de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente por medio de la reducción de un síntoma de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente o la reducción de la pérdida de sustancia blanca o la reducción de la pérdida de mielina o el aumento de la cantidad de mielina o el aumento de la cantidad de sustancia blanca; el 30 tratamiento de la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC por medio de la disminución de un síntoma de la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC o el aumento del nivel de mielina o la disminución de la pérdida de mielina; el tratamiento de un síndrome de discapacidad intelectual por medio de la disminución de un síntoma de un síndrome de discapacidad intelectual, el tratamiento de una enfermedad inflamatoria por medio del tratamiento de un síntoma de la enfermedad inflamatoria; el tratamiento de una enfermedad musculoesquelética por medio del tratamiento de un síntoma de la enfermedad musculoesquelética; o el tratamiento de una enfermedad metabólica por medio del tratamiento de un síntoma de la enfermedad metabólica. Los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección descritos en la presente memoria (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una 35 leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una afección o enfermedad asociada a una función alterada de eIF2B o de componentes en una vía de transducción de señales que incluya la vía de eIF2, la fosforilación de eIF2 α o la vía de ISR) serían conocidos o podrían ser determinados por los expertos en la técnica. El término “tratamiento” y conjugaciones del mismo, incluyen la prevención de una lesión, patología, afección o enfermedad (por ejemplo, prevenir el desarrollo de uno o más 40 síntomas de una enfermedad, trastorno o afección descrita en la presente memoria).

Una “cantidad efectiva” es una cantidad suficiente para lograr un propósito declarado (por ejemplo, lograr el efecto para el que se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, aumentar la actividad enzimática o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de “cantidad efectiva” es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, la prevención o la reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, 50 que también se podría denominar “cantidad terapéuticamente efectiva”. Una “cantidad profilácticamente efectiva” de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, prevenir o retrasar la ocurrencia (o reocurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o reducir la probabilidad de ocurrencia (o reocurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o sus síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente con la administración de una dosis, y puede ocurrir sólo después de la administración de una serie de dosis. De este modo, una cantidad profilácticamente efectiva se puede administrar en una o más administraciones. Las cantidades exactas dependerán de la finalidad del tratamiento, y podrán ser determinadas por los expertos en la técnica mediante el uso de técnicas conocidas (véase, por ejemplo Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1 a 3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ma edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). 60

Una “reducción” de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta frase) significa la disminución de la gravedad o la frecuencia del síntoma o síntomas, o la eliminación del síntoma o síntomas.

El término “asociado” o “asociado con” en el contexto de una sustancia o actividad o función asociada a una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria, por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado con la función alterada de eIF2B o componentes en una vía de transducción de señales, que incluyen la vía de eIF2, la fosforilación de eIF2 α , o la vía de ISR) significa que la enfermedad es causada por (en su totalidad o en parte), o un síntoma de la enfermedad es causado por (en su totalidad o en parte) la actividad o función de la sustancia o sustancia. Por ejemplo, un síntoma de una enfermedad o afección asociada a una función alterada del eIF2B puede ser un síntoma que resulte (total o parcialmente) de una disminución de la actividad del eIF2B (por ejemplo, disminución de la actividad o los niveles del eIF2B, aumento de la fosforilación del eIF2 α o de la actividad del eIF2 α fosforilado o reducción de la actividad del eIF2 α o aumento de la actividad de la transducción de señales del eIF2 α fosforilado o de la vía de señalización del ISR). Como se utiliza en la presente memoria, lo que se describe como asociado a una enfermedad, si es un agente causal, podría ser un objetivo para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, una enfermedad asociada con la disminución de la actividad de eIF2 o de la vía de eIF2, se puede tratar con un agente (por ejemplo, un compuesto como el descrito en la presente memoria) efectivo para aumentar el nivel o la actividad de eIF2 o de la vía de eIF2 o una disminución de la actividad de eIF2 α fosforilada o de la vía de ISR. Por ejemplo, una enfermedad asociada con eIF2 α fosforilado se puede tratar con un agente (por ejemplo, un compuesto como el descrito en la presente memoria) efectivo para disminuir el nivel de actividad de eIF2 α fosforilado o un componente o efector corriente abajo de eIF2 α fosforilado. Por ejemplo, una enfermedad asociada a eIF2 α , se puede tratar con un agente (por ejemplo, un compuesto como el descrito en la presente memoria) efectivo para aumentar el nivel de actividad de eIF2 o un componente o efector corriente abajo de eIF2.

El término “control” o “experimento de control” se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere a un experimento en el que los sujetos o reactivos del experimento se tratan como en un experimento paralelo, excepto por la omisión de un procedimiento, reactivo o variable del experimento. En algunos casos, el control se utiliza como estándar de comparación para evaluar los efectos experimentales.

El término “contacto” se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere al proceso de permitir que al menos dos especies diferentes (por ejemplo, compuestos químicos, que incluyen biomoléculas, o células) se acerquen lo suficiente como para reaccionar, interactuar o tocarse físicamente. Sin embargo, se debe apreciar que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que se puede producir en la mezcla de reacción. El término “contacto” puede incluir permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, en el que las dos especies pueden ser un compuesto como el descrito en la presente memoria y una proteína o enzima (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía eIF2 o de la vía ISR). En algunas realizaciones, el contacto incluye permitir que un compuesto descrito en la presente memoria interactúe con una proteína o enzima que está involucrada en una vía de señalización (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía eIF2 o de la vía ISR).

Como se define en la presente memoria, el término “inhibición”, “inhibir”, “inhibiendo” y similares en referencia a una interacción proteína-inhibidor (por ejemplo, antagonista) significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la actividad o función de la proteína en relación con la actividad o función de la proteína en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una vía de transducción de señales o una vía de señalización. De este modo, la inhibición incluye, al menos en parte, el bloqueo parcial o total de la estimulación, la disminución, la prevención o el retraso de la activación, o la inactivación, la desensibilización o la regulación a la baja de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una disminución de la actividad de una vía de transducción de señales o vía de señalización (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2, vía activada por la fosforilación de eIF2 α , o vía ISR). De este modo, la inhibición puede incluir, al menos en parte, la disminución parcial o total de la estimulación, la disminución o reducción de la activación, o la inactivación, desensibilización o regulación a la baja de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína aumentada en una enfermedad (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR, en el que cada uno está asociado con el cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica). La inhibición puede incluir, al menos en parte, la disminución parcial o total de la estimulación, la disminución o la reducción de la activación, o la desactivación, la desensibilización o la regulación a la baja de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía eIF2 o de la vía ISR) que puede modular el nivel de otra proteína o aumentar la supervivencia celular (por ejemplo la disminución de la actividad de la vía de eIF2 α fosforilada puede aumentar la supervivencia celular en células que pueden o no tener un aumento de la actividad de la vía de eIF2 α fosforilada en relación con un control sin enfermedad o la disminución de la actividad de la vía de eIF2 α puede aumentar la supervivencia celular en células que pueden o no tener un aumento de la actividad de la vía de eIF2 α en relación con un control sin enfermedad).

Como se define en la presente memoria, el término “activación”, “activar”, “activando” y similares en referencia a una interacción proteína-activador (por ejemplo, agonista) significa afectar positivamente (por ejemplo, aumentar) la actividad o función de la proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía eIF2 o de la vía ISR) en

relación con la actividad o función de la proteína en ausencia del activador (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente memoria). En algunas realizaciones, la activación se refiere a un aumento de la actividad de una vía de transducción de señales o una vía de señalización (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía eIF2 o de la vía ISR). De este modo, la activación puede incluir, al menos en parte, el aumento parcial o total de la estimulación, el aumento o la habilitación de la activación, o la activación, la sensibilización o la regulación al alza de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína disminuida en una enfermedad (por ejemplo, el nivel de eIF2B, eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR asociado con el cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica). La activación puede incluir, al menos en parte, el aumento parcial o total de la estimulación, el aumento o la habilitación de la activación, o la activación, la sensibilización o la regulación al alza de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía eIF2 o de la vía ISR) que puede modular el nivel de otra proteína o aumentar la supervivencia celular (por ejemplo, el aumento de la actividad de eIF2 α puede aumentar la supervivencia celular en células que pueden tener o no una reducción de la actividad de eIF2 α en relación con un control no enfermo).

El término “modulación” se refiere a un aumento o disminución del nivel de una molécula objetivo o de la función de una molécula objetivo. En algunas realizaciones, la modulación de eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR puede dar lugar a la reducción de la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad asociada con eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica) o una enfermedad que no está causada por eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR pero que se puede beneficiar de la modulación de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR (por ejemplo, la disminución del nivel o de la actividad de eIF2B, eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2).

El término “modulador”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la modulación (por ejemplo, un aumento o disminución) del nivel de una molécula objetivo o de la función de una molécula objetivo. En las realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente anticanceroso. En las realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un neuroprotector. En las realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente potenciador de la memoria. En realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente potenciador de la memoria (por ejemplo, un agente potenciador de la memoria a largo plazo). En las realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente antiinflamatorio. En algunas realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente analgésico.

El término “paciente” o “sujeto que lo necesita” se refiere a un organismo vivo que sufre o es propenso a una enfermedad o afección que puede ser tratada por medio de la administración de un compuesto o composición farmacéutica, como se proporciona en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes incluyen a los humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el paciente es un animal doméstico. En algunas realizaciones, el paciente es un perro. En algunas realizaciones, el paciente es un loro. En algunas realizaciones, el paciente es un animal de ganado. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero. En algunas realizaciones, el paciente es un gato. En algunas realizaciones, el paciente es un caballo. En algunas realizaciones, el paciente es un bovino. En algunas realizaciones, el paciente es un canino. En algunas realizaciones, el paciente es un felino. En algunas realizaciones, el paciente es un simio. En algunas realizaciones, el paciente es un mono. En algunas realizaciones, el paciente es un ratón. En algunas realizaciones, el paciente es un animal de experimentación. En algunas realizaciones, el paciente es una rata. En algunas realizaciones, el paciente es un hámster. En algunas realizaciones, el paciente es un animal de prueba. En algunas realizaciones, el paciente es un animal recién nacido. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano recién nacido. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero recién nacido. En algunas realizaciones, el paciente es un animal de edad avanzada. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano de edad avanzada. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero de edad avanzada. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente geriátrico.

El término “enfermedad”, “trastorno” o “afección” se refiere a un estado de ser o de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica o procedimiento proporcionado en la presente memoria. En algunas realizaciones, los compuestos y procedimientos descritos en la presente memoria comprenden la reducción o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección, por ejemplo, por medio de la administración de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

El término “vía de señalización”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una serie de interacciones entre componentes celulares y opcionalmente extracelulares (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos, pequeñas moléculas, iones, lípidos) que transmite un cambio en un componente a uno o más componentes, que a su vez puede transmitir un cambio a componentes adicionales, que opcionalmente se propaga a otros componentes de la

vía de señalización.

Los términos “excipiente aceptable para uso farmacéutico” y “portador aceptable para uso farmacéutico” se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y a su absorción por un sujeto y que se puede incluir en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes aceptables para uso farmacéutico incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, aromatizantes, soluciones salinas (tales como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, hidratos de carbono tales como la lactosa, la amilosa o el almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de forma perjudicial con los compuestos de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente invención.

El término “preparación” pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador, que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que de este modo está en asociación con él. Asimismo, se incluyen los cachés y las pastillas de forma romboide. Los comprimidos, los polvos, las cápsulas, las píldoras, los cachets y las pastillas de forma romboide se pueden utilizar como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

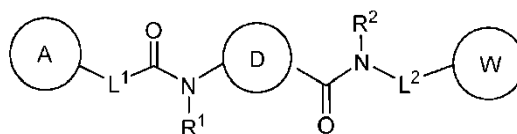
Como se utiliza en la presente memoria, el término “administrar” significa la administración oral, la administración como supositorio, el contacto tópico, la administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía, incluida la parenteral y la transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, la intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por “coadministración” se entiende que una composición descrita en la presente memoria se administra al mismo tiempo, justo antes o después de la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, un agente anticanceroso, un quimioterápico o un tratamiento para una enfermedad neurodegenerativa). El compuesto de la invención puede ser administrado solo o puede ser coadministrado al paciente. La coadministración incluye la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). De este modo, los preparados también se pueden combinar, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

El término “eIF2B”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere al factor de iniciación de la traducción eucariota heteropentamérica 2B. eIF2B está compuesto por cinco subunidades: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 y eIF2B5. eIF2B1 se refiere a la proteína asociada al gen Entrez 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232, y/o RefSeq (proteína) NP_001405. eIF2B2 se refiere a la proteína asociada al gen Entrez 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770, y/o RefSeq (proteína) NP_055054. eIF2B3 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50, y/o RefSeq (proteína) NP_065098. eIF2B4 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10, y/o RefSeq (proteína) NP_751945. eIF2B5 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144, y/o RefSeq (proteína) NP_003898.

Los términos “eIF2alfa”, “eIF2a” o “eIF2α” son intercambiables y se refieren a la proteína “factor de iniciación de la traducción eucariótica 2 subunidad alfa eIF2S1”. En las realizaciones, “eIF2alfa”, “eIF2a” o “eIF2α” se refieren a la proteína humana. Los términos “eIF2alfa”, “eIF2a” o “eIF2α” incluyen las formas silvestres y mutantes de la proteína. En las realizaciones, “eIF2alfa”, “eIF2a” o “eIF2α” se refieren a la proteína asociada con Entrez Gene 1965, OMIM 603907, UniProt P05198, y/o RefSeq (proteína) NP_004085. En las realizaciones, los números de referencia inmediatamente anteriores se refieren a la proteína y a los ácidos nucleicos asociados conocidos en la fecha de presentación de esta solicitud.

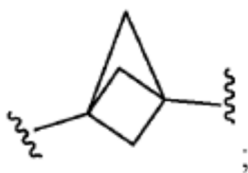
Compuestos

En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en la que: D es



L¹ es -CH₂O-* o -CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a A;

L² se selecciona del grupo formado por -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂O-*, y -CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a W;

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^Y;

W es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y;

cada R^X es oxo o -OR^A;

cada R^Y se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -S(O)₂R^D, -S(R^F)_m, o G¹; o 2 grupos R^Y en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un heterociclilo de 3 a 7 miembros, un arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X;

cada G¹ es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z;

cada R^Z es independientemente alquilo C₁-C₆;

R^A es, en cada ocurrencia, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R^D es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o -NR^{B1}R^{C1};

cada R^F es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo, o haloalquilo C₁-C₆;

cada uno de R^{B1} y R^{C1} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

m es 1, 3 o 5.

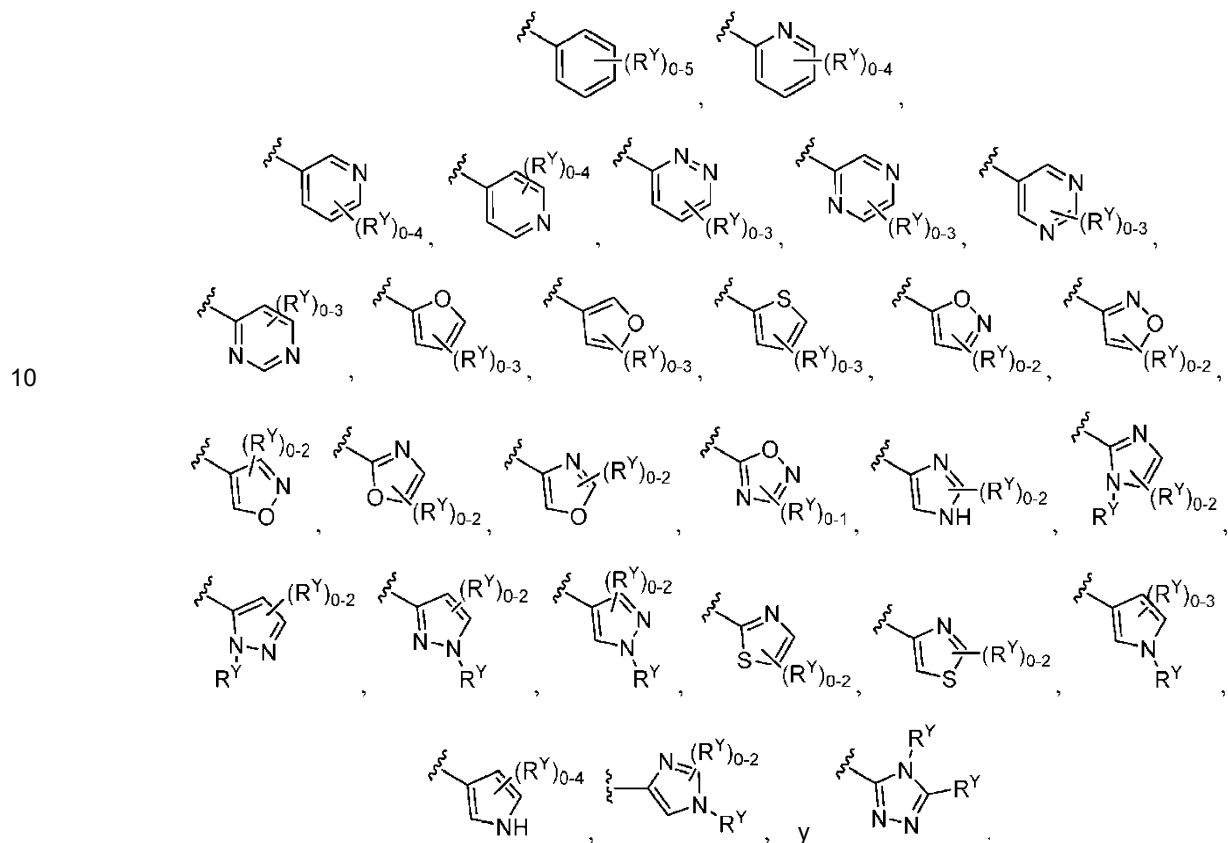
También se desvela en la presente memoria un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que D es un cicloalquilo monocíclico con puente, un heterociclilo monocíclico con puente o un cubanilo, en el que cada cicloalquilo monocíclico con puente, heterociclilo monocíclico con puente o cubanilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^X; L¹ y L² son cada uno independientemente alquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos de 2 a 7 miembros, en el que cada alquileno C₁-C₆ o heteroalquileno de 2 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X; R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, siloxialquilo C₁-C₆; A y W son cada uno independientemente fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que cada fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y; cada R^X se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D, y -S(O)₂R^D; cada R^Y se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(O)R^D, -S(O)₂R^D, y G¹; o 2 grupos R^Y en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 miembros, un heterociclilo de 3 a 7 miembros, un arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X; cada G¹ es independientemente un cicloalquilo C₃-C₆, un heterociclilo de 4 a 7 miembros, un arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que cada cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z; cada R^Z se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, y -S(O)₂R^D; R^A es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, o -C(O)OR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z; cada R^D es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o -NR^{B1}R^{C1}; cada R^E es independientemente hidrógeno alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆; cada R^F es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o halo; cada R^{B1} y R^{C1} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y m es 1, 3, o 5. En algunas realizaciones, cada L¹ y L² se selecciona independientemente entre CH₂O-* o CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a A y W, respectivamente. En algunas realizaciones, L¹ es CH₂O-* y L² es CH₂CH₂O-*, y “-” indica el punto de unión a A y W, respectivamente.

En una realización, R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o -CH₃. En algunas realizaciones, R¹ y R² son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, A es fenilo y W es independientemente fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, cada A y W es independientemente fenilo. En algunas realizaciones, A es fenilo y W es un heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, W es un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, 2 grupos R^Y en átomos adyacentes de W, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo fusionado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X que forman un heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 10 miembros, un heteroarilo de 9 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre de acuerdo con lo permitido por la valencia.

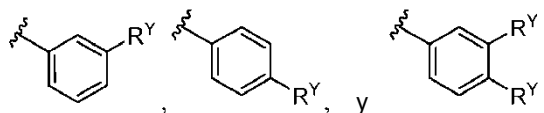
En algunas realizaciones, W se selecciona entre:



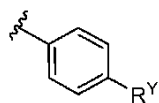
15 En algunas realizaciones, R^Y es cloro, fluoro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $o\text{-SCF}_3$.

En algunas realizaciones, G^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z . En algunas realizaciones, cada R^Z es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (por ejemplo, $-\text{CH}_3$).

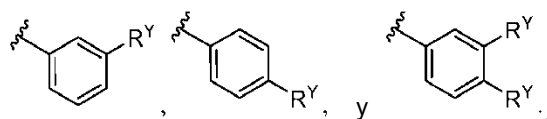
20 En algunas realizaciones, W es independientemente un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y , y cada R^Y es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o halo. En algunas realizaciones, cada uno de A y W se selecciona de:



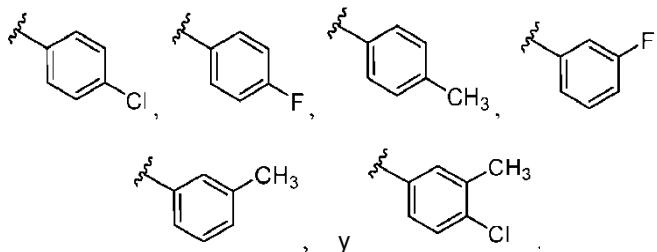
En algunas realizaciones, A es



y W se selecciona entre

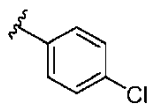


En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente cloro, fluoro o CH_3 . En algunas realizaciones, cada uno de A y W se selecciona de

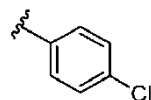


5

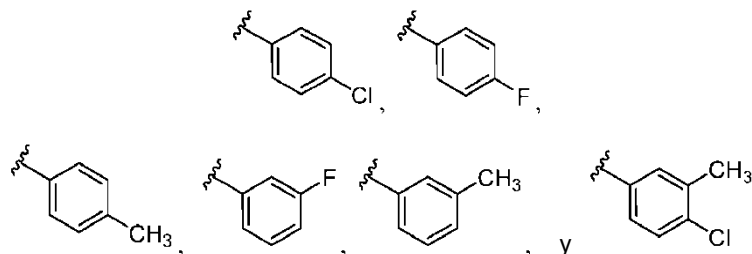
En algunas realizaciones, A es



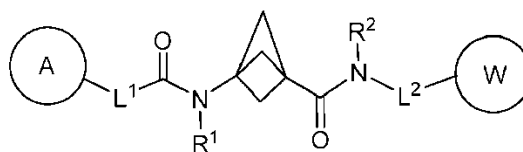
En algunas realizaciones, A es



10 y W se selecciona de



En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-c):



15

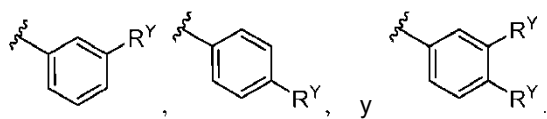
Fórmula (I-c)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que L^1 y L^2 son cada uno independientemente CH_2O^- o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$, en el que “-” indica el punto de unión a A y W, respectivamente; R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno; A y W son cada uno independientemente fenilo sustituido con 1 a 2 R^Y ; y cada R^Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro y $-\text{CH}_3$.

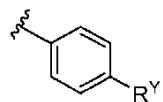
20 En algunas realizaciones, L^1 es CH_2O^- y L^2 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$, y “-” indica el punto de unión a A y W, respectivamente.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno.

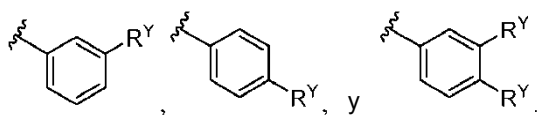
En algunas realizaciones, W es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y , y cada R^Y es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o halo. En algunas realizaciones, cada uno de A y W se selecciona de:



En algunas realizaciones, A es

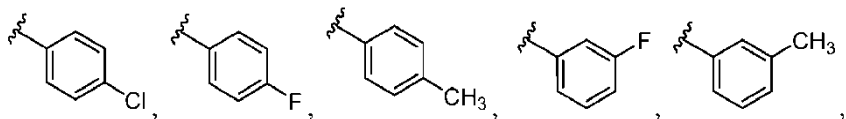


y W se selecciona entre

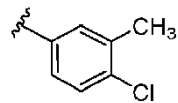


5

En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente cloro, fluoro o $-CH_3$. En algunas realizaciones, cada uno de A y W se selecciona entre

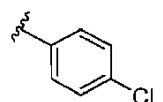


y

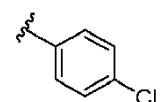


10

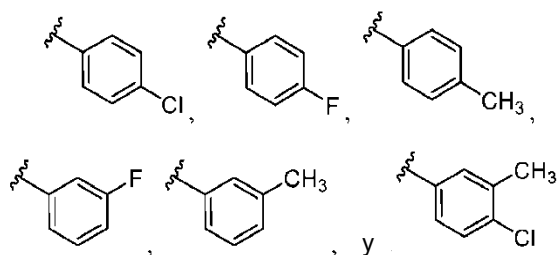
En algunas realizaciones, A es



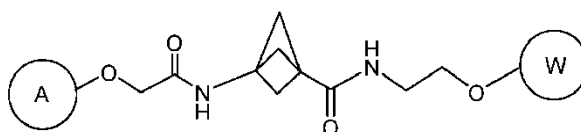
En algunas realizaciones, A es



15 y W se selecciona entre



En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-d):



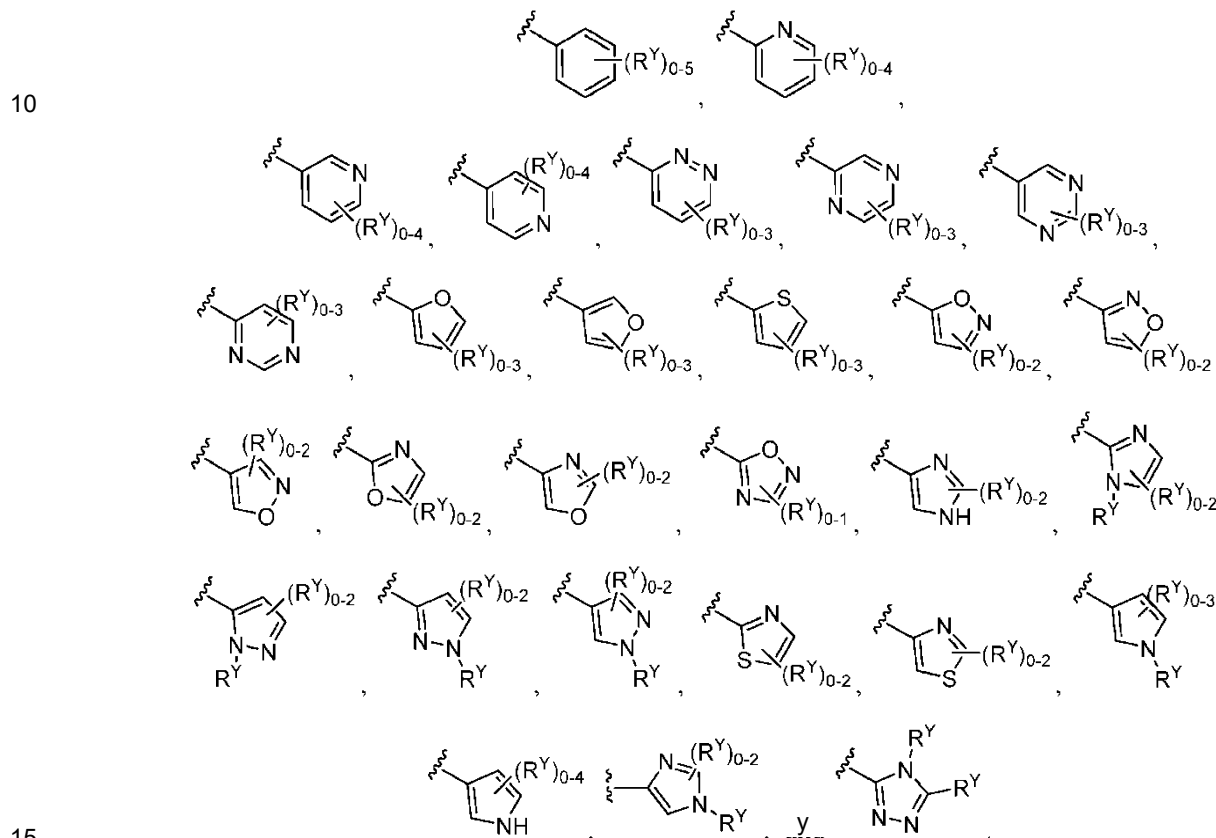
Fórmula (I-d)

20

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de A y W se define como para la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, A es fenilo y W es independientemente fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, cada A y W es independientemente fenilo. En algunas realizaciones, A es fenilo y W es un heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 10 miembros, un heteroarilo de 9 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre de acuerdo con lo permitido por la valencia.

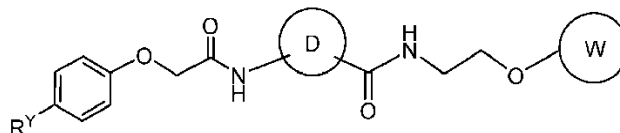
En algunas realizaciones, W se selecciona entre:



En algunas realizaciones, W está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y . En algunas realizaciones, R^Y es alquilo C_1 - C_6 , alcoxilquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-S(O)_2 R^D$, o $-S(R^F)_m$. En algunas realizaciones, R^Y es cloro, fluoro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2NH_2$, o SCF_3 .

En algunas realizaciones, G^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z . En algunas realizaciones, cada R^Z es un alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, $-CH_3$).

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-e):



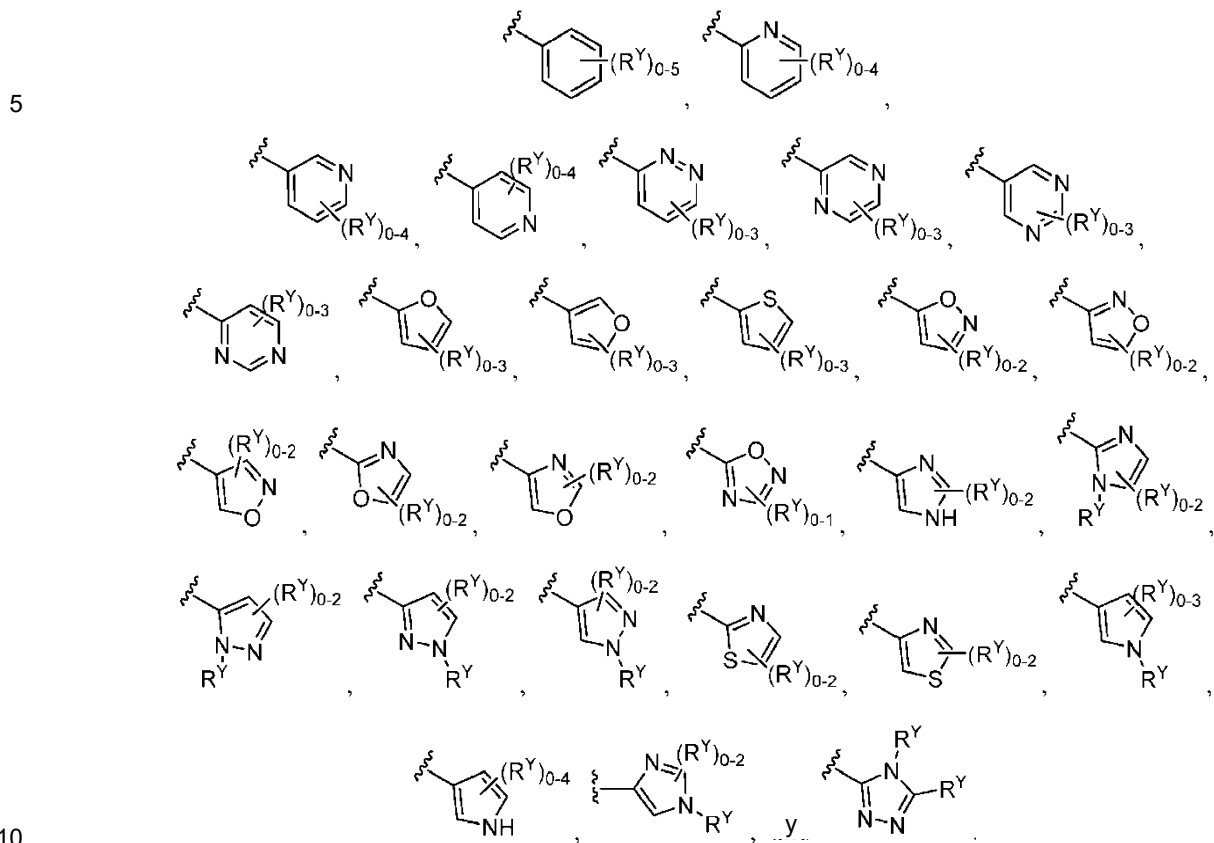
Fórmula (I-e)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de D, W y R^Y se define como para la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, W es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y . En algunas realizaciones, W es fenilo. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo bicíclico. En algunas

realizaciones, W es un heteroarilo de 10 miembros, un heteroarilo de 9 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre de acuerdo con lo permitido por la valencia.

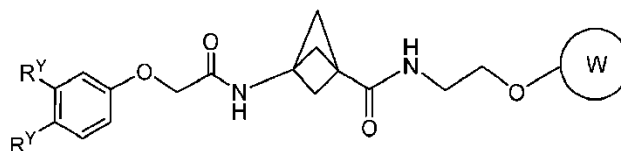
En algunas realizaciones, W se selecciona entre:



En algunas realizaciones, W está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y . En algunas realizaciones, R^Y es alquilo C_1 - C_6 , C_1 - C_6 alcoxi-alquilo C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-S(O)_2 R^D$, $-S(R^F)_m$, o G^1 . En algunas realizaciones, R^Y es cloro, fluoro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, o $-SCF_3$.

En algunas realizaciones, G^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z . En algunas realizaciones, cada R^Z es un alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, $-CH_3$).

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-f):



Fórmula (I-f)

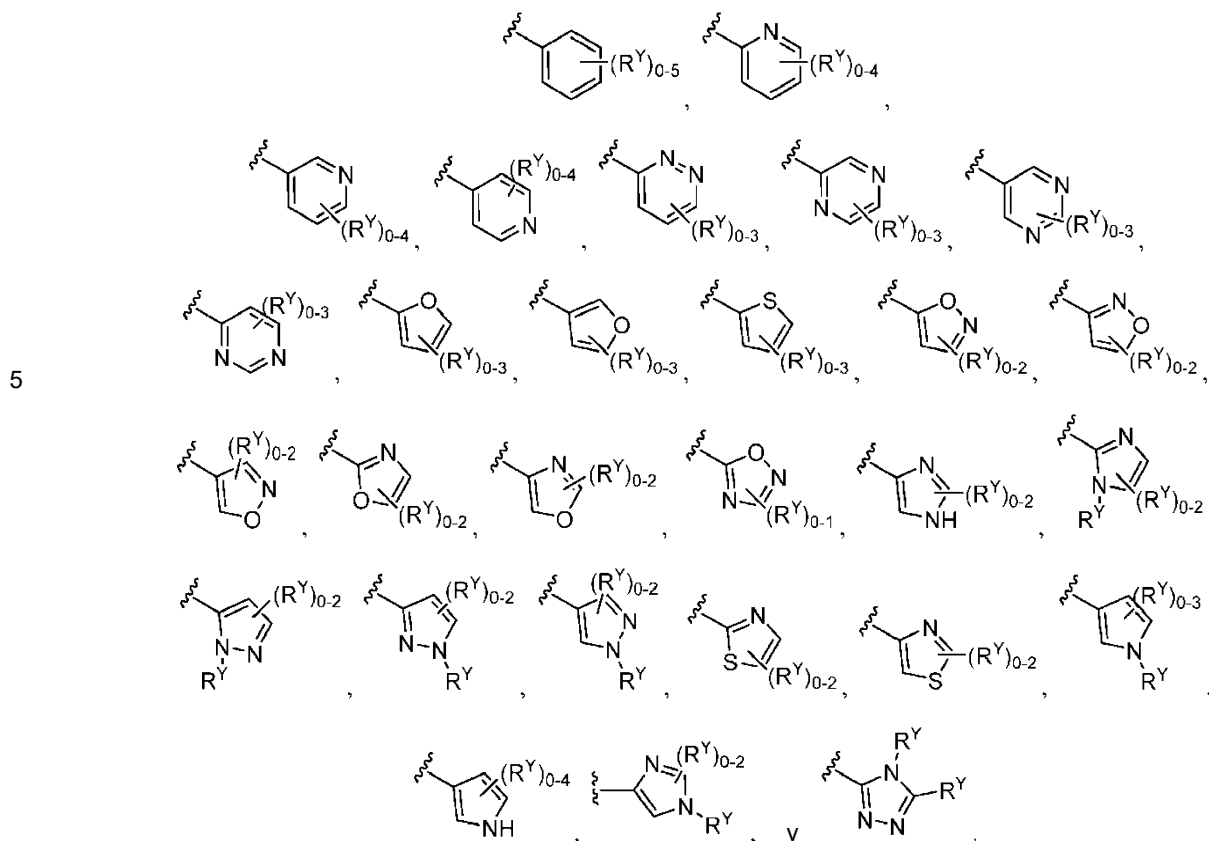
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de W y R^Y se define como para la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, W es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, W es fenilo. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, W es un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, 2 grupos R^Y en átomos adyacentes de W, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo fusionado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X que forman un heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 10 miembros, un heteroarilo de 9 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre

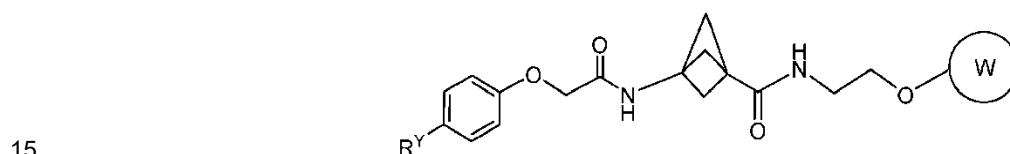
de acuerdo con lo permitido por la valencia.

En algunas realizaciones, W se selecciona entre:



En algunas realizaciones, W está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y . En algunas realizaciones, R^Y es alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 -alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-S(O)_2 R^D$, $-S(R^F)_m$, o G^1 . En algunas realizaciones, R^Y es cloro, fluoro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, o $-SCF_3$.

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-g):



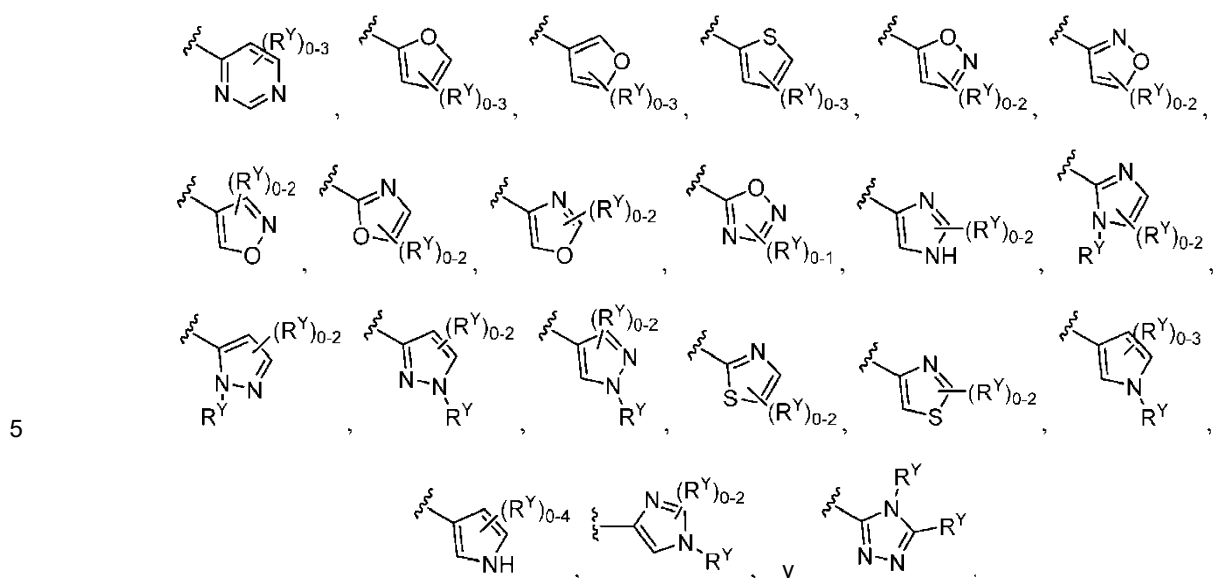
Fórmula (I-g)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que cada uno de W y R^Y se define como para la Fórmula (I).

20 En algunas realizaciones, W es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, W es fenilo. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 5 a 6 miembros.

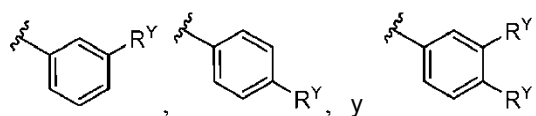
25 En algunas realizaciones, W es un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, 2 grupos R^Y en átomos adyacentes de W, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicilo fusionado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X que forman un heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo de 10 miembros, un heteroarilo de 9 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, W es un heteroarilo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre de acuerdo con lo permitido por la valencia.

En algunas realizaciones, W se selecciona entre:

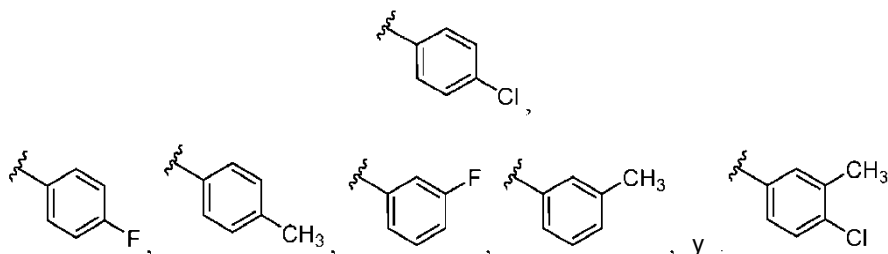


10 En algunas realizaciones, W está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y . En algunas realizaciones, R^Y es alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 -alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-S(O)_2 R^D$, $-S(R^F)_m$, o G^1 . En algunas realizaciones, R^Y es cloro, fluoro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, o $-SCF_3$.

En algunas realizaciones, W es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y , y cada R^Y es independientemente alquilo C_1 - C_6 o halo. En algunas realizaciones, W se selecciona de



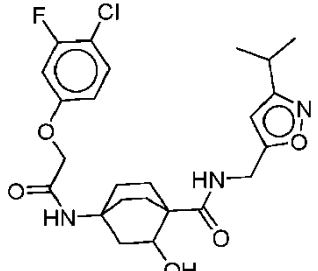
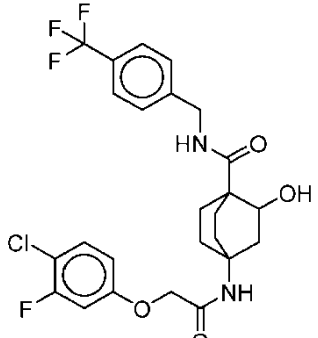
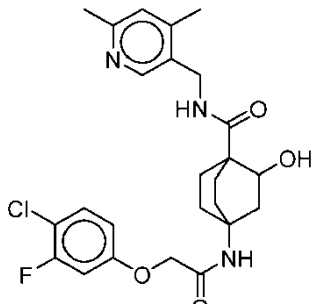
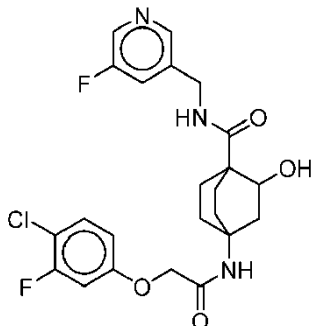
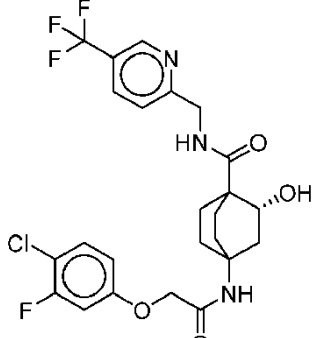
15 En algunas realizaciones, cada R^Y es independientemente cloro, fluoro o CH_3 . En algunas realizaciones, W se selecciona entre

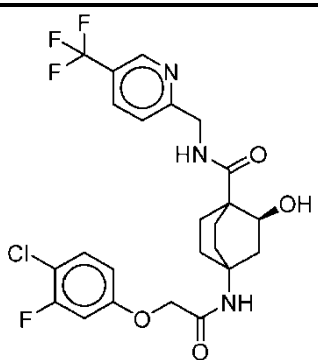
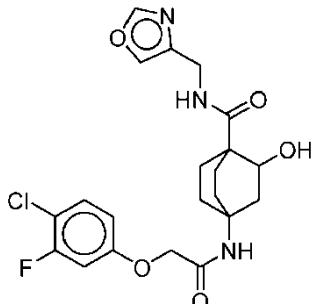
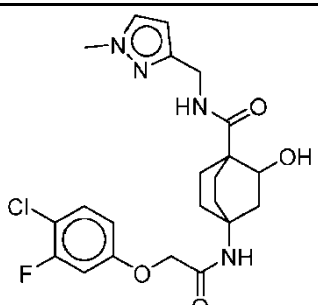
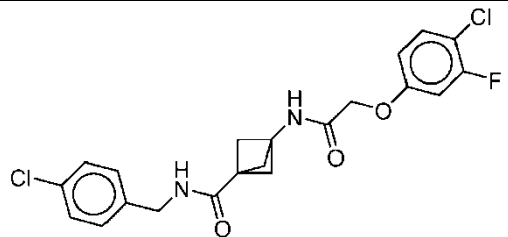
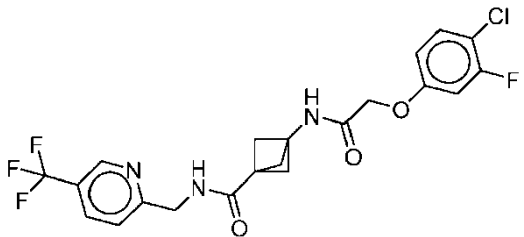


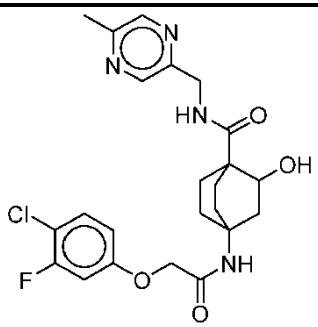
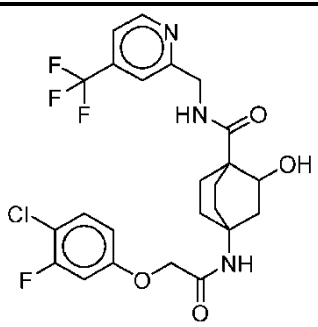
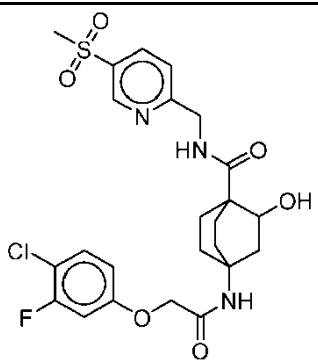
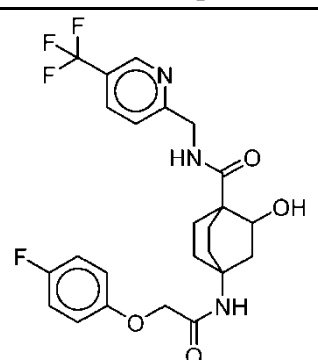
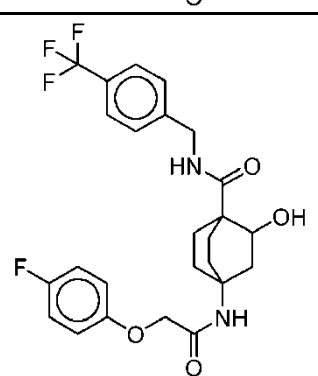
20 En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto seleccionado de cualquier compuesto establecido en la Tabla 1 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

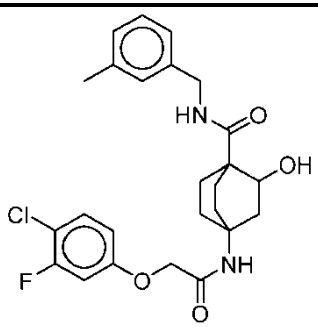
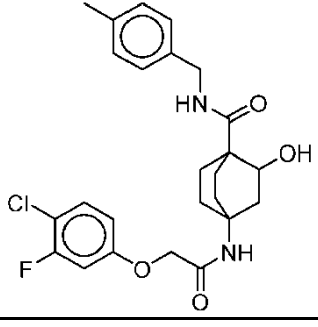
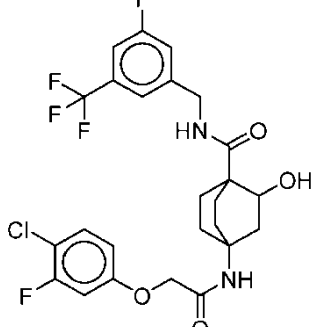
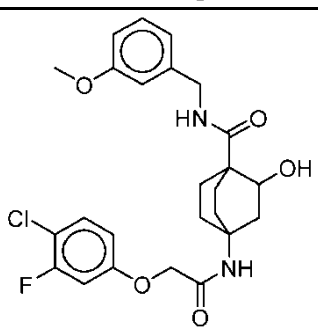
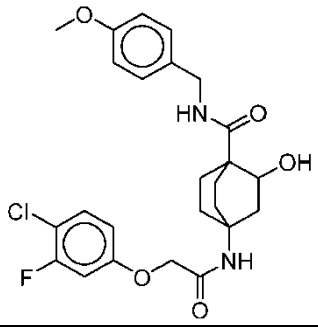
Tabla 1: Compuestos ejemplares de la invención

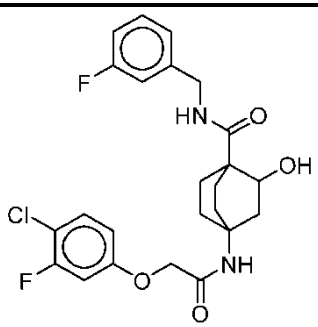
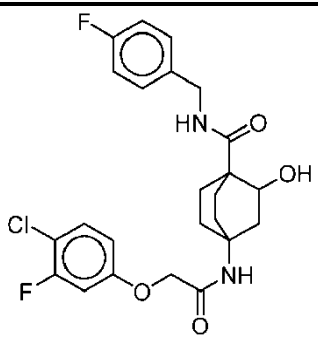
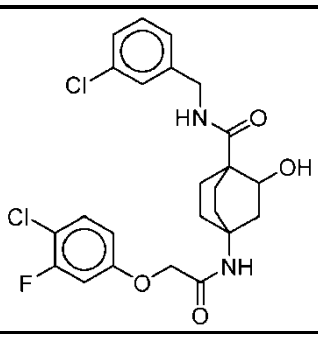
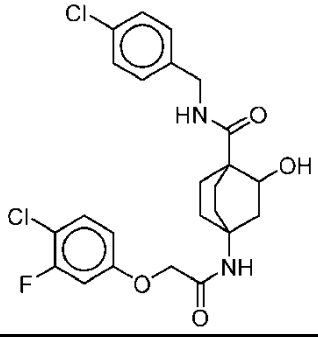
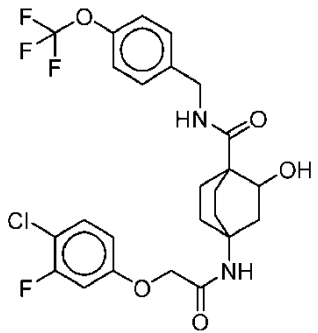
Compuesto Núm.	Estructura
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

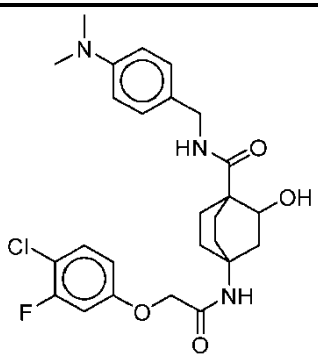
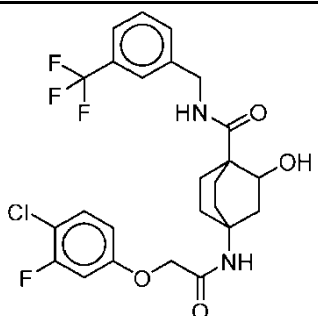
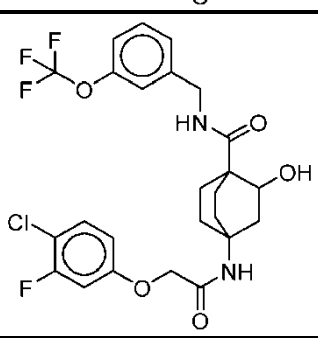
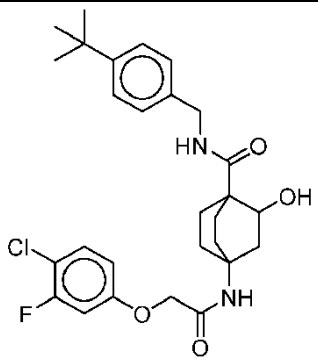
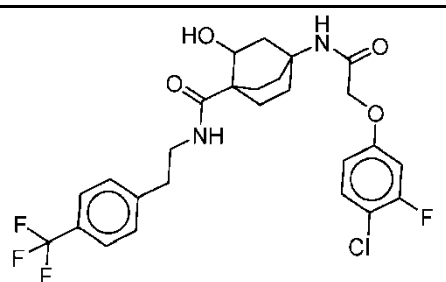
Compuesto Núm.	Estructura
109	
110	
111	
112	
113	

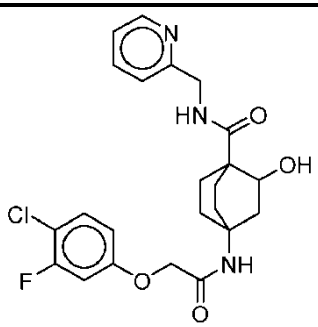
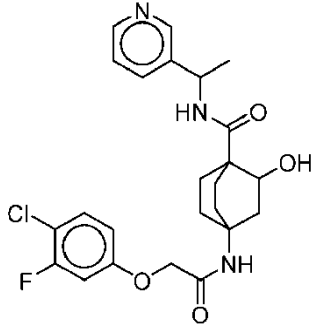
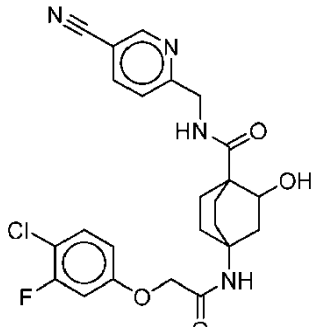
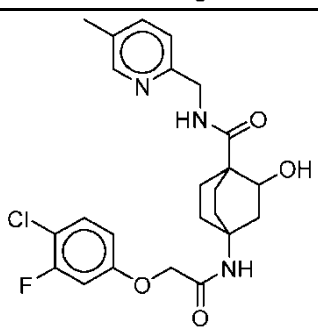
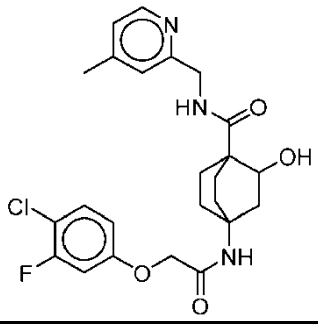
Compuesto Núm.	Estructura
114	
115	
116	
117	
118	

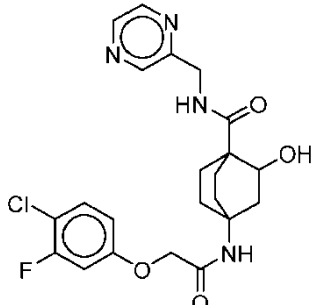
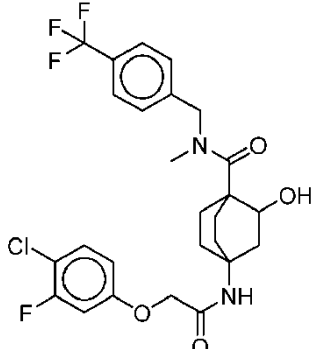
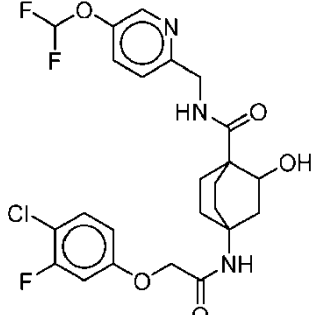
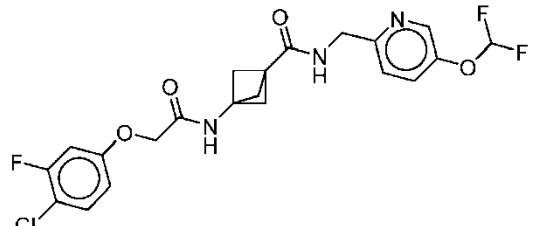
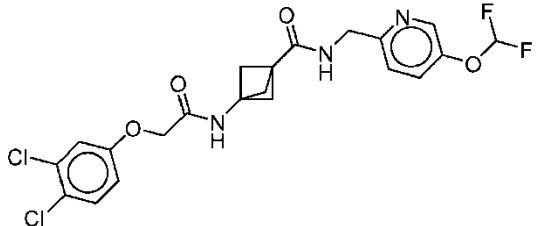
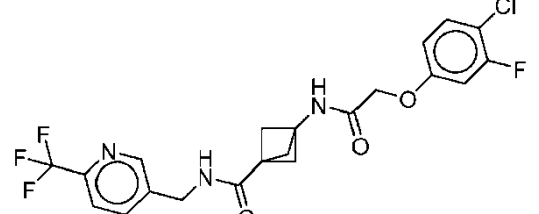
Compuesto Núm.	Estructura
119	
120	
121	
122	
123	

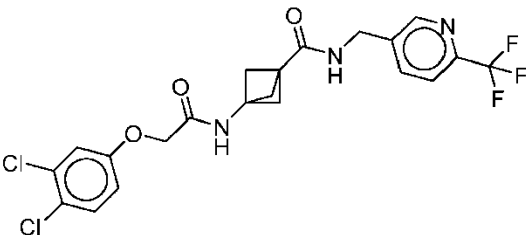
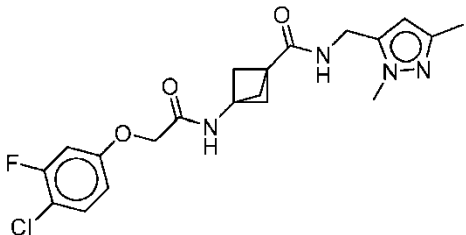
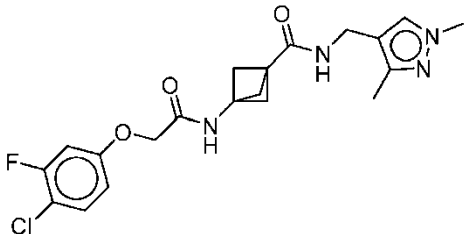
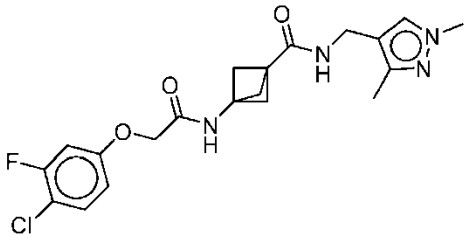
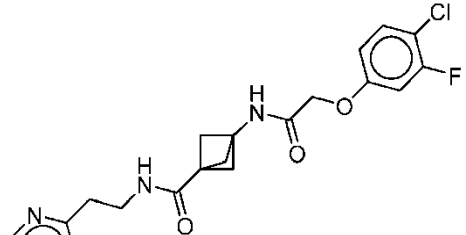
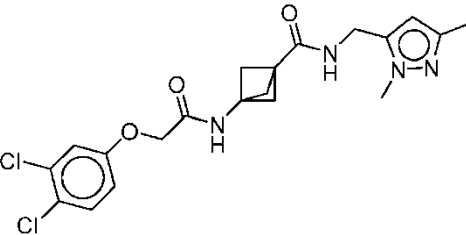
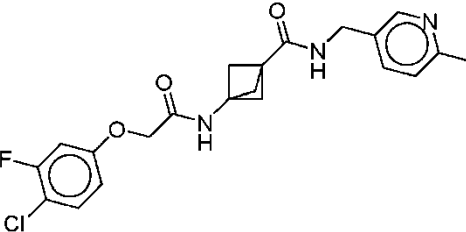
Compuesto Núm.	Estructura
124	
125	
126	
127	
128	

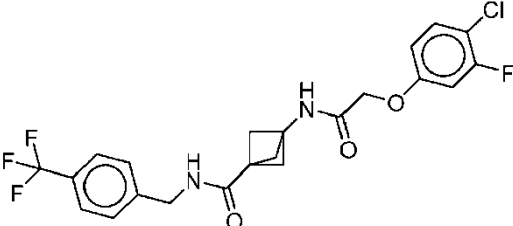
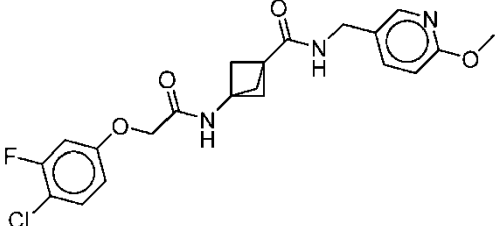
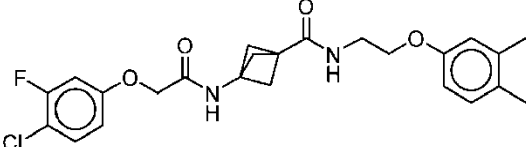
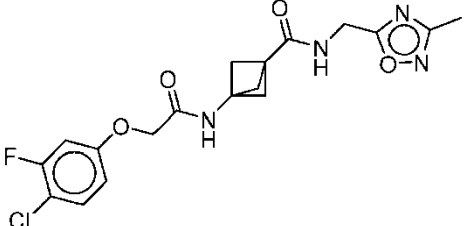
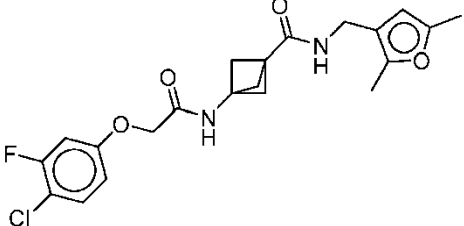
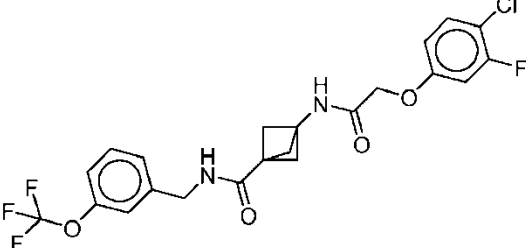
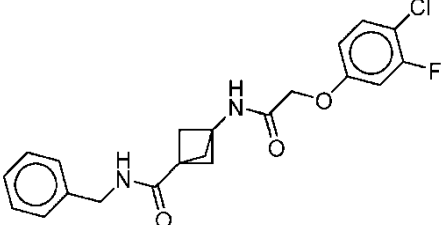
Compuesto Núm.	Estructura
129	
130	
131	
132	
133	

Compuesto Núm.	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	

Compuesto Núm.	Estructura
139	 <chem>Oc1ccc(cc1NC(=O)NCCc2ccncc2)C(=O)OCCOc3cc(F)ccc(Cl)c3</chem>
140	 <chem>CC(NC(=O)NCCc1ccc(O)cc1)C(=O)OCCOc2cc(F)ccc(Cl)c2</chem>
141	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)CNCCc2ccc(O)cc2C(=O)NCCOc3cc(F)ccc(Cl)c3</chem>
142	 <chem>Cc1cccc(n1)CNCCc2ccc(O)cc2C(=O)NCCOc3cc(F)ccc(Cl)c3</chem>
143	 <chem>Cc1ccncc1CNCCc2ccc(O)cc2C(=O)NCCOc3cc(F)ccc(Cl)c3</chem>

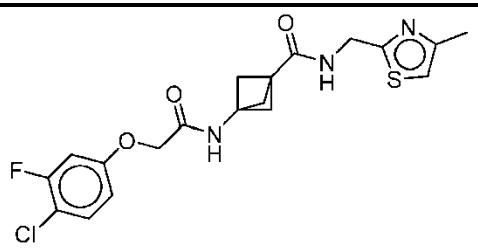
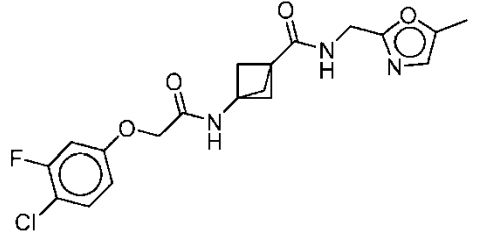
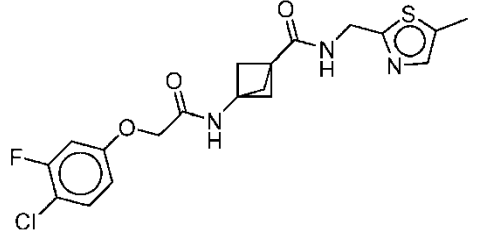
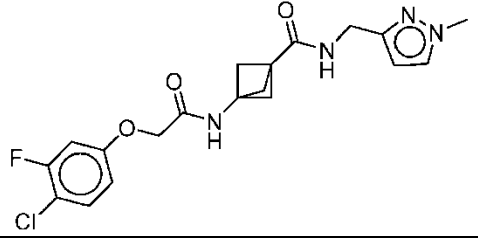
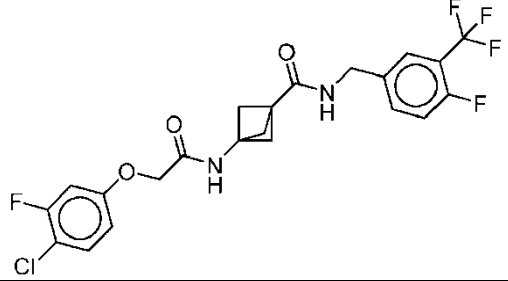
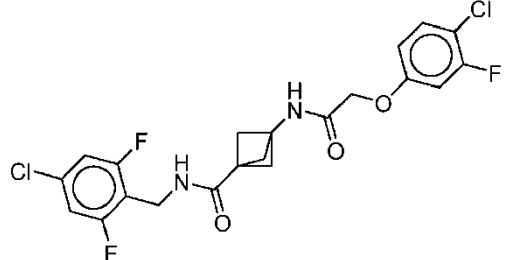
Compuesto Núm.	Estructura
144	
145	
146	
147	
148	
149	

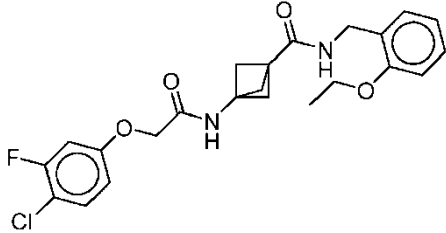
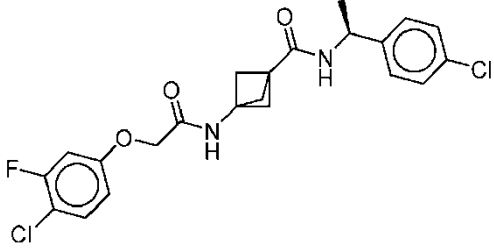
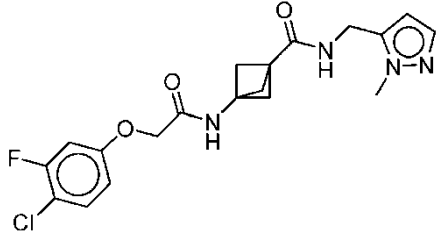
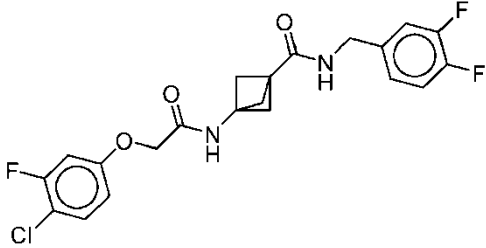
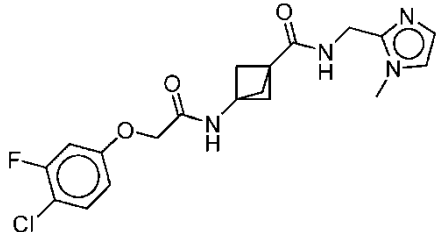
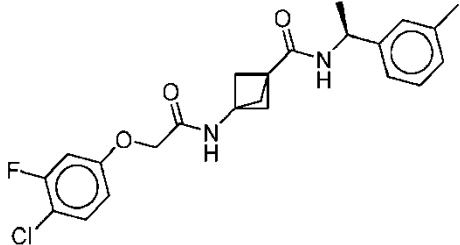
Compuesto Núm.	Estructura
150	
	
151	
152	
153	
154	
155	

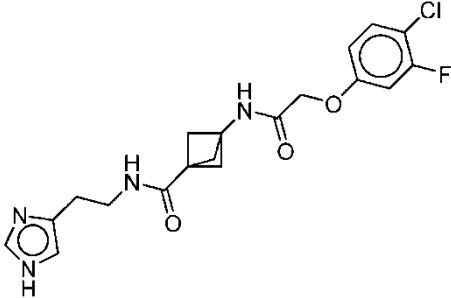
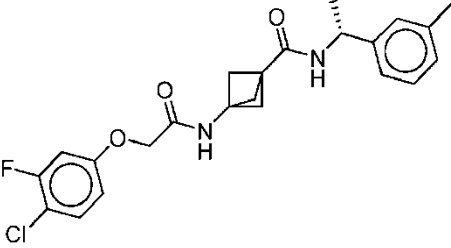
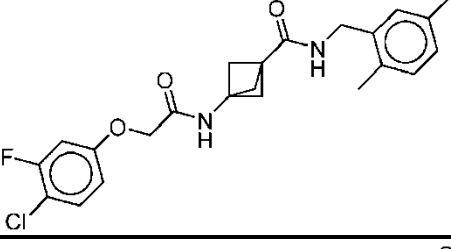
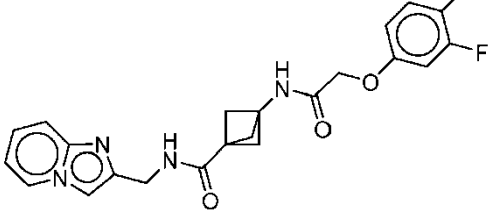
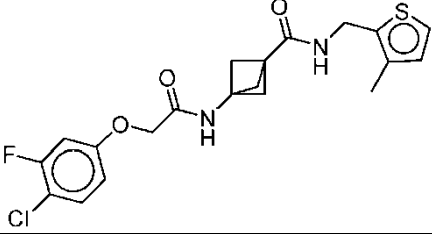
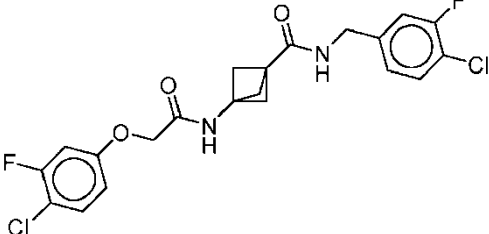
Compuesto Núm.	Estructura
156	 <chem>Clc1ccc(OC(=O)NC(=O)C23CC4C2C(C3)C(=O)NC4Cc5ccc(C(F)(F)F)cc5)cc1</chem>
157	 <chem>COc1ccncc1CNC(=O)C23CC4C2C(C3)C(=O)NC4COC5=CC=C(Cl)C=C5F</chem>
158	 <chem>Cc1ccc(OCCNC(=O)C23CC4C2C(C3)C(=O)NC4COC5=CC=C(Cl)C=C5F)cc1</chem>
159	 <chem>Cc1cc2ncnc2oc1CNC(=O)C23CC4C2C(C3)C(=O)NC4COC5=CC=C(Cl)C=C5F</chem>
160	 <chem>Cc1cc2occc2cc1CNC(=O)C23CC4C2C(C3)C(=O)NC4COC5=CC=C(Cl)C=C5F</chem>
161	 <chem>Clc1ccc(OC(=O)NC(=O)C23CC4C2C(C3)C(=O)NC4Cc5ccc(OC(F)(F)F)cc5)cc1</chem>
162	 <chem>Clc1ccc(OC(=O)NC(=O)C23CC4C2C(C3)C(=O)NC4Cc5ccccc5)cc1</chem>

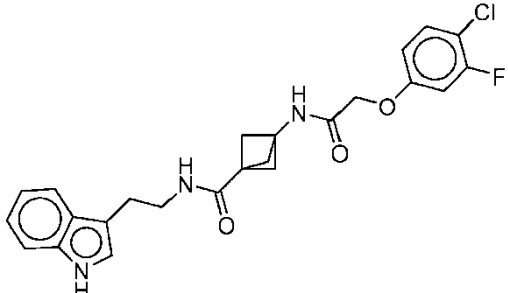
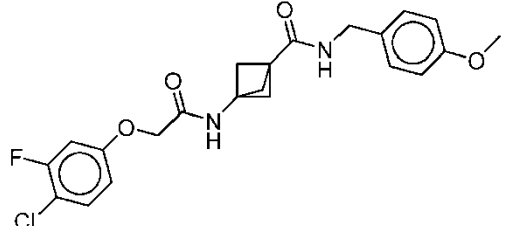
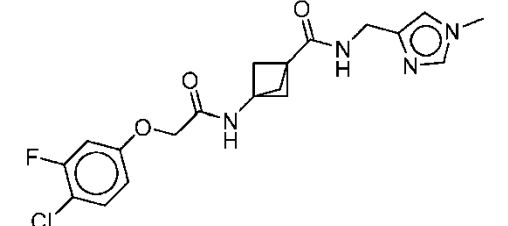
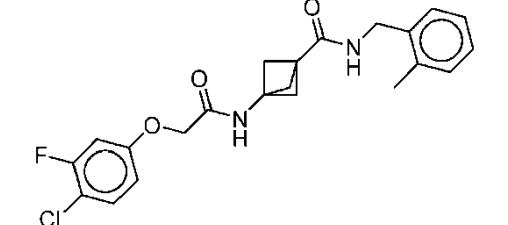
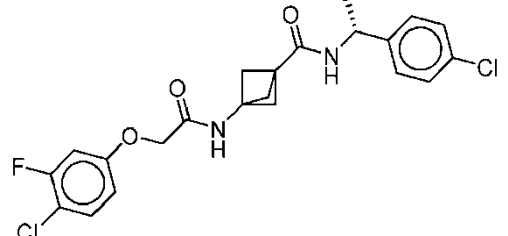
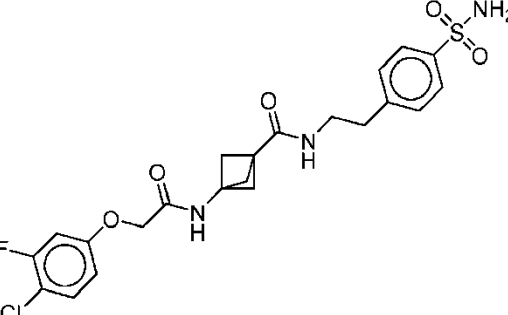
Compuesto Núm.	Estructura
163	<chem>Clc1cc(Cl)ccc1CNC(=O)C12CCC1C2C(=O)NCC(=O)COc3cc(Cl)cc(F)c3</chem>
164	<chem>c1ccncc1CNC(=O)C12CCC1C2C(=O)NCC(=O)COc3cc(Cl)cc(F)c3</chem>
165	<chem>Fc1cc(Cl)ccc1OCC(=O)N[C@@H]1C2CCC1C2C(=O)NCCc3ccncc3C</chem>
166	<chem>Fc1cc(Cl)ccc1OCC(=O)N[C@@H]1C2CCC1C2C(=O)NCCc3ccc(C)cc3</chem>
167	<chem>Fc1cc(Cl)ccc1OCC(=O)N[C@@H]1C2CCC1C2C(=O)NCCc3ccc(C(C)(C)C)cc3</chem>
168	<chem>Fc1cc(Cl)ccc1OCC(=O)N[C@@H]1C2CCC1C2C(=O)NCCc3ccncc3C</chem>
169	<chem>Fc1cc(Cl)ccc1OCC(=O)N[C@@H]1C2CCC1C2C(=O)NCCc3ccc(OC(F)F)cc3</chem>

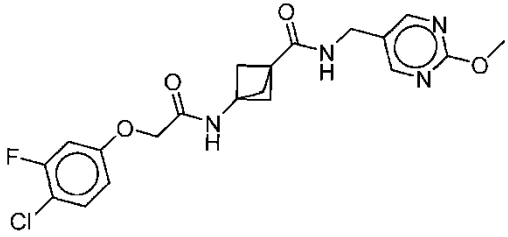
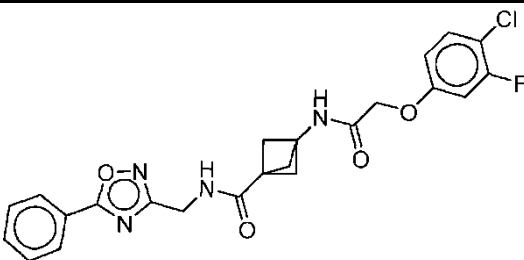
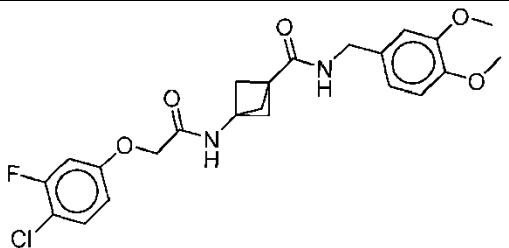
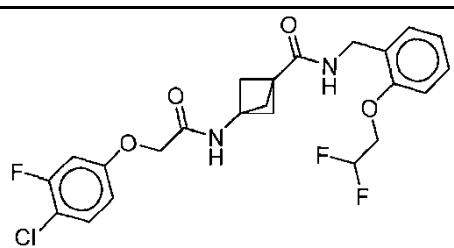
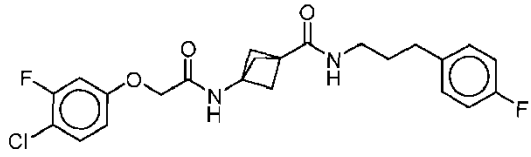
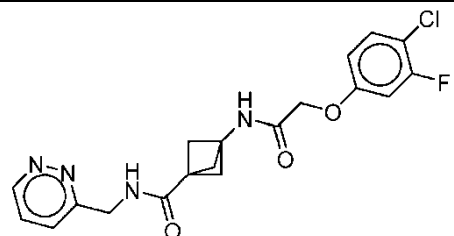
Compuesto Núm.	Estructura
170	
171	
172	
173	
174	
175	

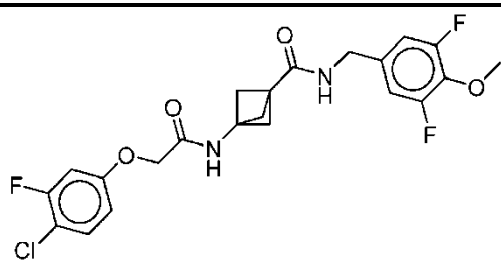
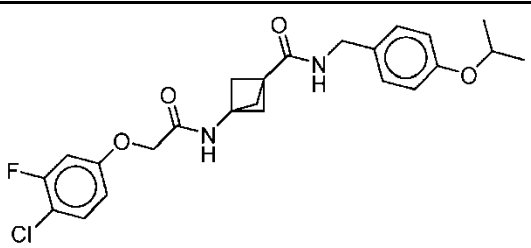
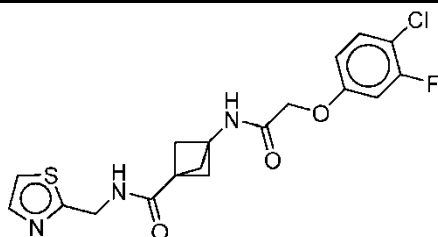
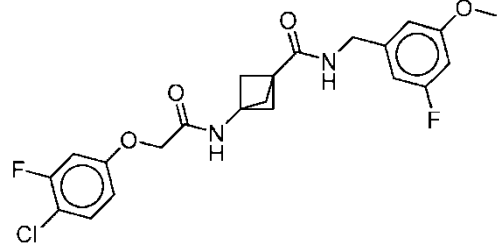
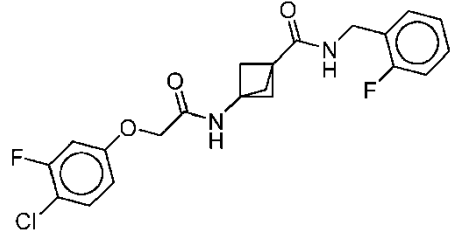
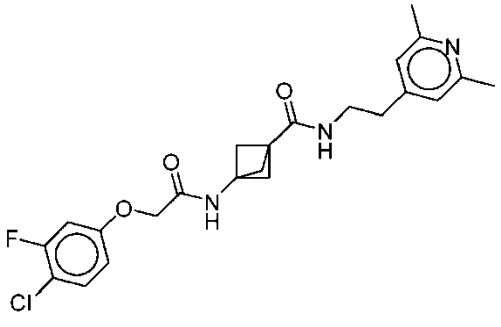
Compuesto Núm.	Estructura
176	 <chem>CC1=CN(C=C1)CN(C(=O)C2CCC2)NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3</chem>
177	 <chem>CC1=CN(C=C1)OCC(=O)N(C2CCC2)C(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3</chem>
178	 <chem>CC1=NC(S1)=CC=C1CN(C(=O)C2CCC2)NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3</chem>
179	 <chem>CC1=NN(C=C1)CN(C(=O)C2CCC2)NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3</chem>
180	 <chem>Fc1cc(CF(F)F)ccc1CN(C(=O)C2CCC2)NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3</chem>
181	 <chem>Clc1cc(F)c(CN(C(=O)C2CCC2)C(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3)cc1F</chem>

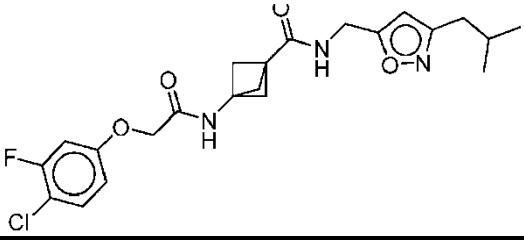
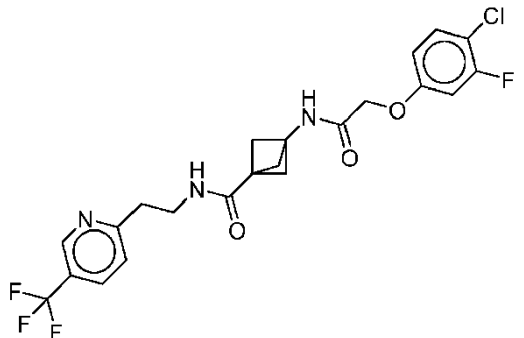
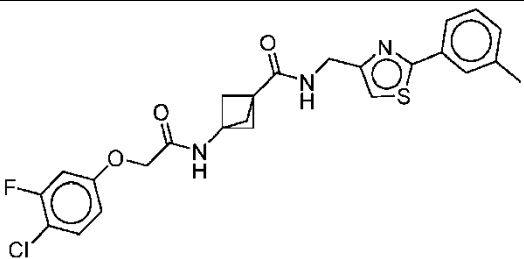
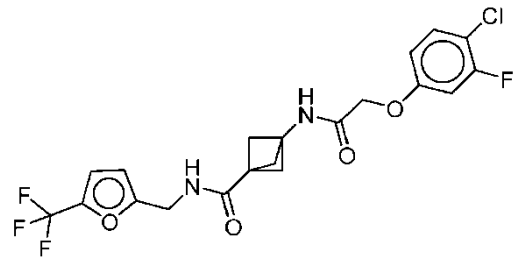
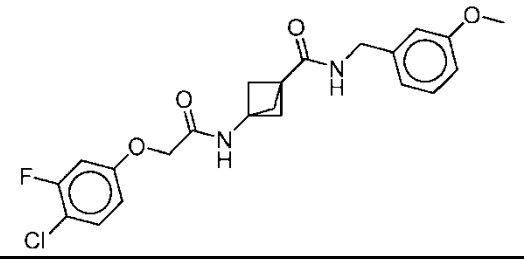
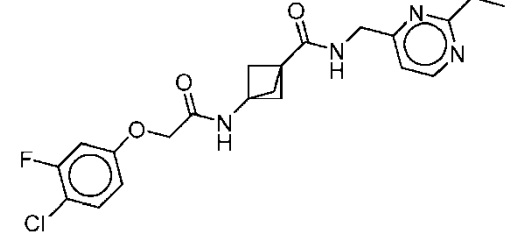
Compuesto Núm.	Estructura
182	
183	
184	
185	
186	
187	

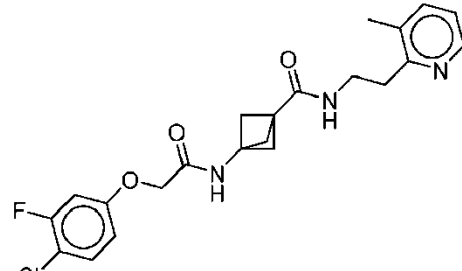
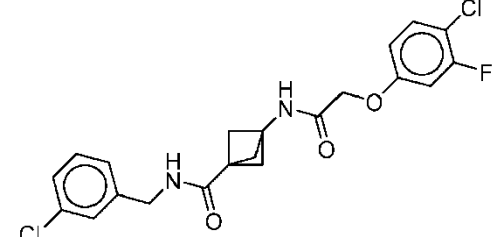
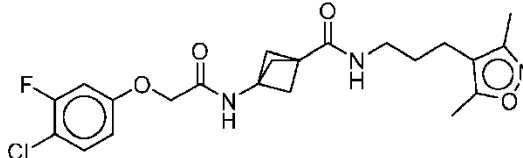
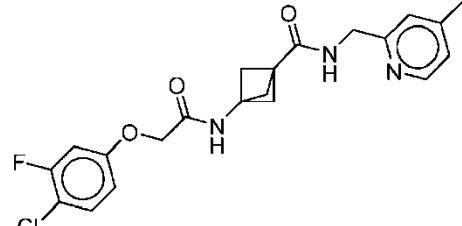
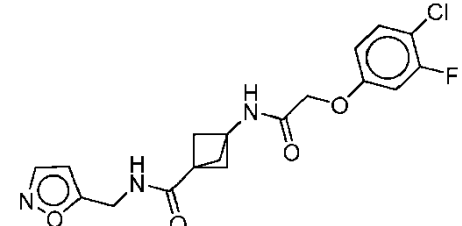
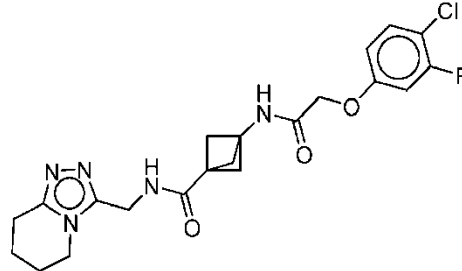
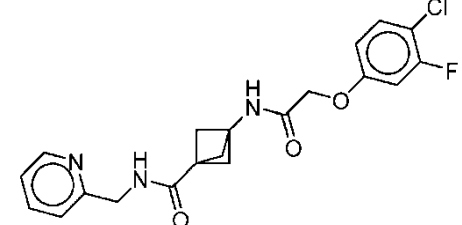
Compuesto Núm.	Estructura
188	
189	
190	
191	
192	
193	

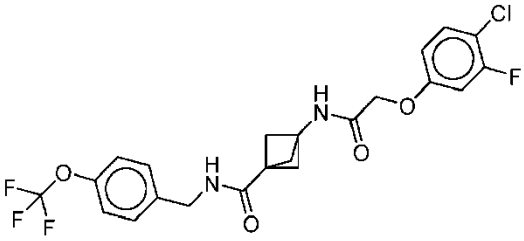
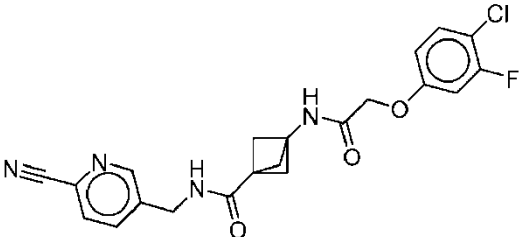
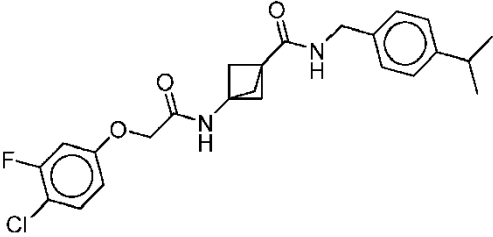
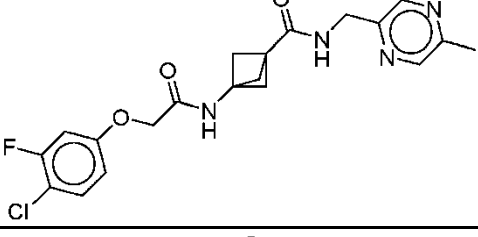
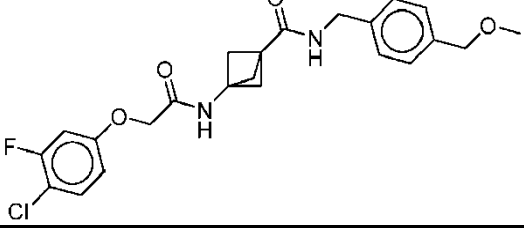
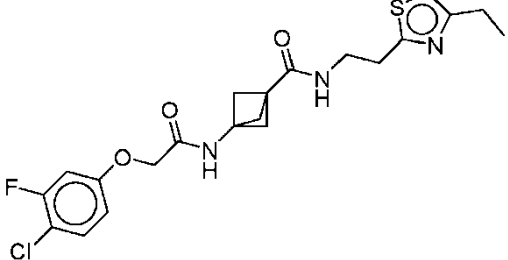
Compuesto Núm.	Estructura
194	
195	
196	
197	
198	
199	

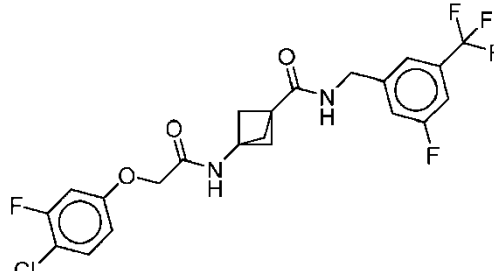
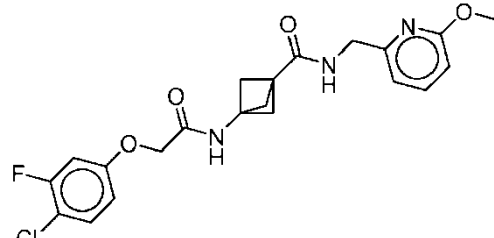
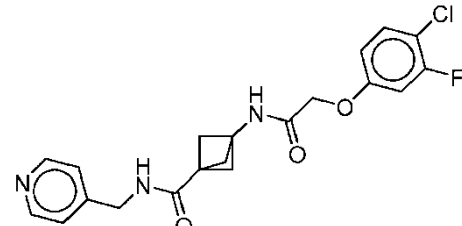
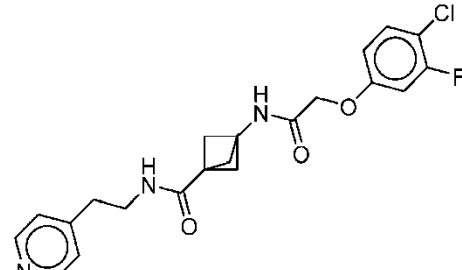
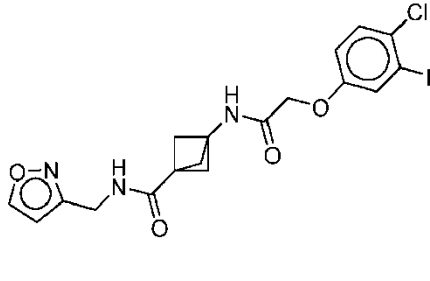
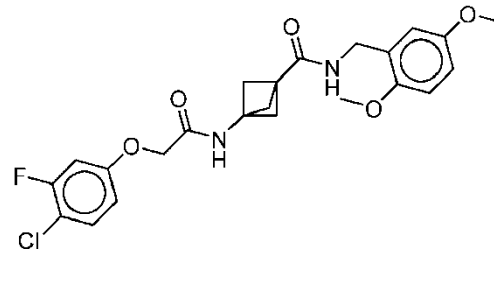
Compuesto Núm.	Estructura
200	 <chem>COc1cc(C)nc(CCCNC(=O)N2C3CC4C(C3)C(C4)C(=O)NCCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CCl)C2</chem>
201	 <chem>Clc1cc(F)ccc1OCC(=O)N2C3CC4C(C3)C(C4)C(=O)NCCN5C6=CC=CC=C6N=NOC7=CC=CC=C75</chem>
202	 <chem>COc1cc(OC)ccc1CCNC(=O)N2C3CC4C(C3)C(C4)C(=O)NCCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CCl</chem>
203	 <chem>FC(F)c1ccccc1OCCNC(=O)N2C3CC4C(C3)C(C4)C(=O)NCCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CCl</chem>
204	 <chem>Fc1ccc(cc1)CCCNCC(=O)N2C3CC4C(C3)C(C4)C(=O)NCCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CCl</chem>
205	 <chem>c1ccncc1CCNC(=O)N2C3CC4C(C3)C(C4)C(=O)NCCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CCl</chem>

Compuesto Núm.	Estructura
206	 <chem>COc1cc(F)c(CNC(=O)C2CCC2NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3)cc1F</chem>
207	 <chem>CC(C)Oc1ccc(CNC(=O)C2CCC2NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3)cc1</chem>
208	 <chem>Clc1cc(F)cc(OC(=O)NC2CCC2NC(=O)CNc3cc[nH]s3)c1</chem>
209	 <chem>Fc1cccc(CNC(=O)C2CCC2NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3)c1</chem>
210	 <chem>Fc1ccccc1CNC(=O)C2CCC2NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3</chem>
211	 <chem>Cc1cc(C)ccc1CCNC(=O)C2CCC2NC(=O)COc3ccc(F)c(Cl)c3</chem>

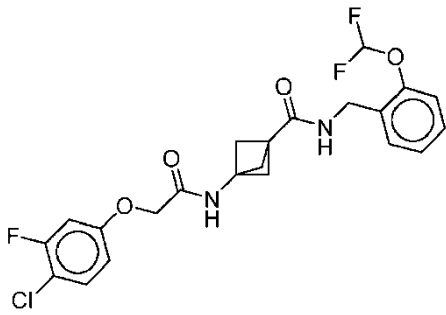
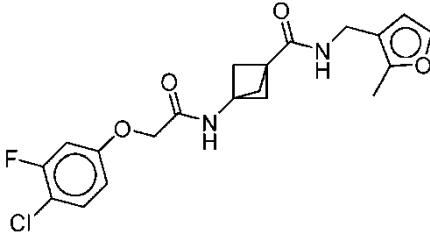
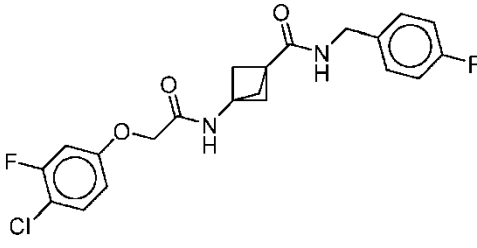
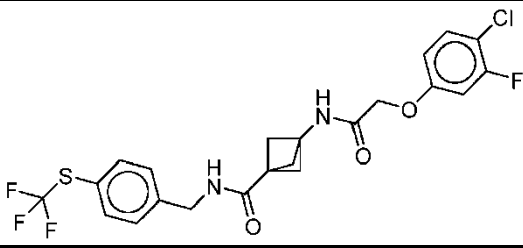
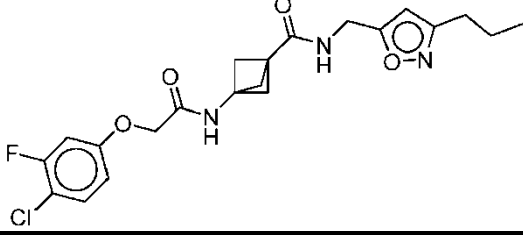
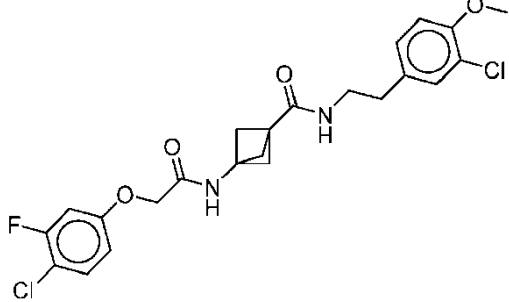
Compuesto Núm.	Estructura
212	
213	
214	
215	
216	
217	

Compuesto Núm.	Estructura
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

Compuesto Núm.	Estructura
225	 <chem>COc1ccc(NC(=O)C2CCC2C(=O)NCCc3ccc(OC(F)(F)F)cc3)cc1C(=O)NCCc4ccc(OC(F)c5ccccc5Cl)cc4</chem>
226	 <chem>N#Cc1ccn(Cc2ccc(NC(=O)C3CCC3C(=O)NCCc4ccc(OC(F)c5ccccc5Cl)cc4)cc2)c1</chem>
227	 <chem>CC(C)c1ccc(NC(=O)C2CCC2C(=O)NCCc3ccc(OC(F)c4ccccc4Cl)cc3)cc1</chem>
228	 <chem>Cc1ccn(Cc2ccc(NC(=O)C3CCC3C(=O)NCCc4ccc(OC(F)c5ccccc5Cl)cc4)cc2)c1</chem>
229	 <chem>COCc1ccc(NC(=O)C2CCC2C(=O)NCCc3ccc(OC(F)c4ccccc4Cl)cc3)cc1</chem>
230	 <chem>CCc1ccsc(Cc2ccc(NC(=O)C3CCC3C(=O)NCCc4ccc(OC(F)c5ccccc5Cl)cc4)cc2)c1</chem>

Compuesto Núm.	Estructura
231	
232	
233	
234	
235	
236	

Compuesto Núm.	Estructura
237	 <chem>Clc1cc(F)ccc1OC(=O)N[C@H]1C[C@H]1C(=O)NCCc2ccc(F)cc2</chem>
238	 <chem>Clc1cc(F)ccc1OC(=O)N[C@H]1C[C@H]1C(=O)NCCc2ccc(CCC)cc2</chem>
239	 <chem>Clc1cc(F)ccc1OC(=O)N[C@@H]1C[C@H]1C(=O)NCCc2ccc(F)cc2</chem>
240	 <chem>Clc1cc(F)ccc1OC(=O)N[C@H]1C[C@H]1C(=O)NCCc2ccc(OCC)cc2</chem>
241	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1CNC(=O)[C@H]1C[C@H]1C(=O)NCCOc2cc(F)c(Cl)cc2</chem>
242	 <chem>c1ccc(nc1)CCNC(=O)[C@H]1C[C@H]1C(=O)NCCOc2cc(F)c(Cl)cc2</chem>

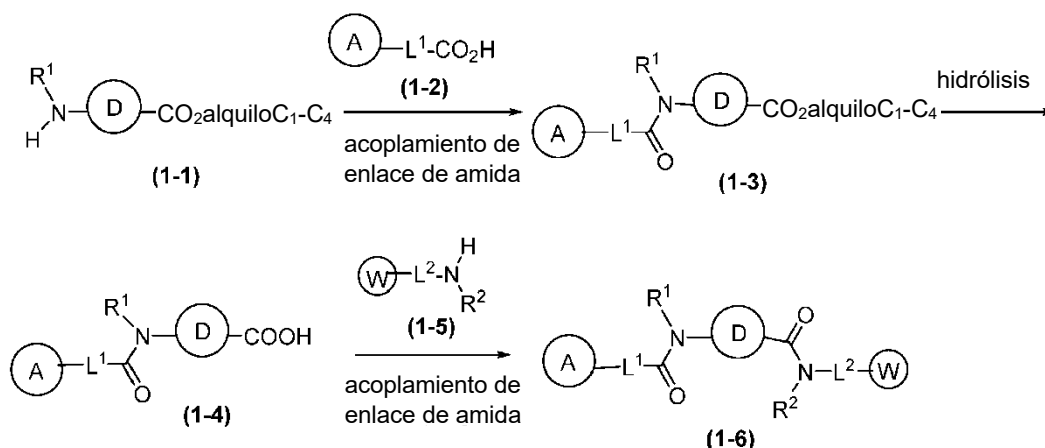
Compuesto Núm.	Estructura
243	
244	
245	
246	
247	
248	

Compuesto Núm.	Estructura
249	
250	
251	
252	
253	
254	

Procedimientos de fabricación de compuestos ejemplares

Los compuestos de la invención se pueden entender mejor en relación con los siguientes esquemas y procedimientos sintéticos que ilustran un medio por el que se pueden preparar los compuestos. Los compuestos de esta invención se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos sintéticos. Un procedimiento sintético representativo se ilustra en el Esquema 1, pero no se limita a él. Las variables A, D, W, L¹, L², R¹ y R² se definen como se detalla en la presente memoria, por ejemplo, en el Sumario.

Esquema 1: Esquema representativo para la síntesis de compuestos ejemplares de la invención.



Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de la Fórmula (1-6) se pueden preparar a partir de compuestos de la Fórmula (1-1). Los compuestos de la Fórmula (1-1) se pueden acoplar con ácidos carboxílicos de la Fórmula (12) en condiciones de formación de enlaces amida para dar compuestos de la Fórmula (1-3). Los ejemplos de condiciones conocidas para generar amidas a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una amina incluyen, pero no se limitan a, la adición de un reactivo de acoplamiento tal como, pero no se limita a, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, EDAC o EDCI), 1,3-diclorohexilcarbodiimida (DCC) cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOPCI), *N*-(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-hexafluorofosfato de *N*-metilmetanina o 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato o 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridinio 3-óxido 2-(3*H*-[1,2,3]triazol[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) o 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (HBTU), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfina 2,4,6-trióxido (T3P) (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminox)-dimetilamino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato (COMU®), y fluoro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidinio hexafluorofosfato. Los reactivos de acoplamiento se pueden añadir en forma de sólido, solución o como reactivo unido a una resina de soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, los reactivos auxiliares de acoplamiento pueden facilitar la reacción de acoplamiento. Los reactivos auxiliares de acoplamiento que se suelen utilizar en las reacciones de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, la (dimetilamino)piridina (DMAP), el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base tal como la trietilamina o la diisopropiletilamina. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en disolventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, diclorometano o acetato de etilo. Alternativamente, los ácidos carboxílicos de la Fórmula (1-2) se pueden convertir en los correspondientes cloruros ácidos por reacción con cloruro de tionilo, PCl₃, PCl₅, cloruro cianúrico o cloruro de oxalilo. Las reacciones con cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo se pueden catalizar con *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente en un disolvente tal como el diclorometano. Los cloruros ácidos resultantes pueden entonces reaccionar con aminas de la Fórmula (1-1) opcionalmente en presencia de una base tal como una base de amina terciaria, tal como, pero no limitada a, trietilamina o diisopropiletilamina o una base aromática tal como piridina, a temperatura ambiente en un disolvente tal como diclorometano para dar amidas de la Fórmula (1-3). Los ésteres de la Fórmula (1-3) pueden ser hidrolizados a compuestos de la Fórmula (1-4). Por ejemplo, los ésteres de la Fórmula (1-3) se pueden tratar con una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o una con una mezcla de tetrahidrofurano y agua a temperatura ambiente o calentada de 0,5 a 8 horas para dar compuestos de la Fórmula (1-4). Los ácidos carboxílicos de la Fórmula (1-4) se pueden acoplar a aminas de la Fórmula (1-5) en las condiciones de acoplamiento de enlaces amídicos descritas anteriormente para dar compuestos de la Fórmula (1-6). Los ácidos carboxílicos de la Fórmula (1-4) se pueden convertir en los correspondientes cloruros de ácido, de nuevo como se ha descrito anteriormente. Los cloruros de ácido carboxílico derivados de ácidos carboxílicos de la Fórmula (1-4) pueden reaccionar con aminas de la Fórmula (1-5) para dar también compuestos de la Fórmula (1-6). Los compuestos de la Fórmula (1-6) son representativos de los compuestos de la Fórmula (I).

Composiciones farmacéuticas

La presente invención presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en las reivindicaciones anexas o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un excipiente aceptable para uso farmacéutico. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se proporciona en una cantidad efectiva en la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva

es una cantidad terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacología. En general, tales procedimientos de preparación incluyen las etapas de poner el compuesto de la Fórmula (I) (el "ingrediente activo") en asociación con un portador y/o uno o más ingredientes accesorios, y posteriormente, si es necesario o deseable, dar forma o empaquetar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, empaquetar o comercializar a granel, como una dosis unitaria o como una pluralidad de dosis unitarias. Como se utiliza en la presente memoria, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo generalmente es igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el portador aceptable para uso farmacéutico y cualquier otro ingrediente adicional en una composición farmacéutica utilizada en la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y la afección del sujeto tratado y, además, dependiendo de la vía por la que se va a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de un compuesto de la Fórmula (I).

El término "excipiente aceptable para uso farmacéutico" se refiere a un portador, adyuvante, diluyente o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes aceptables para uso farmacéutico útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención son cualquiera de los conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica e incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegradores, agentes aglutinantes, conservantes, agentes amortiguadores, agentes lubricantes y/o aceites. Los excipientes aceptables para uso farmacéutico útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como la albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como el sulfato de protamina, el hidrogenofosfato de disodio, el hidrogenofosfato potásico, el cloruro de sodio, las sales de zinc, la sílice coloidal, el trisilicato de magnesio, la polivinilpirrolidona, las sustancias a base de celulosa, el polietilenglicol, la carboximetilcelulosa de sodio, los poliacrilatos, las ceras, los polímeros en bloque polioxipropileno, el polietilenglicol y la grasa de lana.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (que incluyen subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), por spray de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones proporcionadas son administrables por vía intravenosa y/o por vía oral.

El término "parenteral", como se utiliza en la presente memoria, incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica, mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.

Las composiciones aceptables para uso farmacéutico de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, que incluyen, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores más utilizados son la lactosa y el almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles son la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. En algunas realizaciones, una formulación oral proporcionada está formulada para la liberación inmediata o la liberación sostenida/retrasada. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración bucal o sublingual, que incluyen comprimidos, pastillas y pastillas. Un compuesto descrito en la presente memoria también puede estar en forma microencapsulada.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica, por vía tópica, formuladas como palos aplicadores, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Los preparados orales incluyen tabletas, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, cachets, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, etc., aptos para ser ingeridos por el paciente. Los

preparados en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, cachets, supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o agua/propilenglicol. Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar una liberación sostenida y/o confort. Estos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se analizan con más detalle en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.911.920 5.403.841; 5.212.162 y 4.861.760. Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar en forma de microesferas para su liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas se pueden administrar por medio de la inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, *J. Biomater Sci. Polym.* Ed. 7:623 a 645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao *Pharm. Res.* 12:857 a 863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49: 669 a 674, 1997). En otra realización, las formulaciones de las composiciones de la presente invención se pueden administrar mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, mediante el uso de ligandos receptores unidos al liposoma, que se unen a los receptores de proteínas de la membrana superficial de la célula, lo que da lugar a la endocitosis. Mediante el uso de liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma lleva ligandos receptores específicos para las células diana, o se dirigen preferentemente a un órgano específico, se puede centrar la entrega de las composiciones de la presente invención en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293 a 306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698 a 708, 1995 Ostro, *J. Hosp. Pharm.* 46: 1576 a 1587, 1989). Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar como nanopartículas.

Alternativamente, las composiciones aceptables para uso farmacéutico de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Las composiciones aceptables para uso farmacéutico de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

En algunas realizaciones, a fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se logra por medio de la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dirigen principalmente a las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a los seres humanos, los expertos entenderán que tales composiciones generalmente son adecuadas para la administración a los animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a los seres humanos a fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para su administración a diversos animales es muy conocida, y el farmacólogo veterinario normalmente capacitado puede diseñar y llevar a cabo dicha modificación con una experimentación meramente ordinaria, si es que la hay.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo, se formulan típicamente en forma de unidad de dosificación, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria, para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico que lo atienda dentro del ámbito del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente efectivo específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la enfermedad que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares muy conocidos en las artes médicas.

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

En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo para su administración una o más veces al día puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 5000 mg, por ejemplo, de

aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 4000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de un compuesto por forma de dosificación unitaria.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo puede estar en niveles de dosificación suficientes para suministrar desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Se apreciará que los intervalos de dosis descritos en la presente memoria proporcionan orientación para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que se debe administrar, por ejemplo, a un niño o a un adolescente puede ser determinada por un médico o los expertos en la técnica y puede ser menor o igual que la administrada a un adulto.

También se apreciará que un compuesto o composición, por ejemplo, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo como se describe en la presente memoria, se puede administrar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoren su biodisponibilidad, reduzcan y/o modifiquen su metabolismo, inhiban su excreción y/o modifiquen su distribución dentro del organismo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, y/o puede lograr efectos diferentes.

El compuesto o la composición se pueden administrar simultáneamente, antes o después de uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que pueden ser útiles, por ejemplo, como terapias combinadas. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes profilácticos. Cada agente farmacéutico adicional se puede administrar a una dosis y/o en un horario determinado para ese agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también se pueden administrar juntos entre sí y/o con el compuesto o la composición descritos en la presente memoria en una dosis única o administrarse por separado en dosis diferentes. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto inventivo con los agentes farmacéuticos adicionales y/o el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado a lograr. En general, se espera que los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

Los agentes farmacéuticos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, agentes antiproliferativos, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y agentes analgésicos. Los agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos farmacológicos (por ejemplo compuestos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration de acuerdo con lo dispuesto en el Código de Reglamentos Federales (CFR)), péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, pequeñas moléculas unidas a proteínas, glucoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria, incluidas las realizaciones o los ejemplos) está contenido en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en una cantidad efectiva para lograr su propósito previsto. La cantidad real efectiva para una aplicación concreta dependerá, entre otras cosas, de la afección que se trate. Cuando se administran en procedimientos para tratar una enfermedad, dichas composiciones contendrán una cantidad de principio activo efectiva para lograr el resultado deseado, por ejemplo modular la actividad de una molécula diana (por ejemplo, eIF2B, eIF2 o componente de la vía de transducción de señales eIF2 α o componente de la vía de eIF2 α fosforilado o de la vía ISR), y/o reducir, eliminar o ralentizar la progresión de los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, síntomas de cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado a una función deteriorada de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR). La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención está bien dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada en la presente memoria.

La dosis y la frecuencia (dosis únicas o múltiples) administradas a un mamífero pueden variar en función de diversos

factores, por ejemplo, si el mamífero padece otra enfermedad, y su vía de administración; el tamaño, la edad, el sexo, la salud, el peso corporal, el índice de masa corporal y la dieta del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo un síntoma de cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado a una función alterada de eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR), tipo de tratamiento concurrente, complicaciones de la enfermedad tratada u otros problemas relacionados con la salud. Se pueden utilizar otros regímenes o agentes terapéuticos junto con los procedimientos y compuestos de la invención de los solicitantes. El ajuste y la manipulación de las dosis establecidas (por ejemplo, la frecuencia y la duración) están al alcance de los expertos en la técnica.

Para cualquier compuesto descrito en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuestos activos que son capaces de lograr los procedimientos descritos en la presente memoria, medidos por medio de los procedimientos descritos en la presente memoria o conocidos en la técnica.

Como es bien sabido en la técnica, las cantidades terapéuticamente efectivas para su uso en humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para los seres humanos puede ser formulada para alcanzar una concentración que se ha encontrado efectiva en los animales. La dosis en los seres humanos se puede ajustar por medio del control de la eficacia de los compuestos y el ajuste de la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se ha descrito anteriormente. El ajuste de la dosis para lograr la máxima eficacia en humanos, basado en los procedimientos descritos anteriormente y otros procedimientos, está dentro de las capacidades de los expertos.

Las dosis pueden variar en función de las necesidades del paciente y del compuesto empleado. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para afectar a una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis adecuada para una situación concreta depende de la habilidad del profesional. Por lo general, el tratamiento se inicia con dosis menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo de acuerdo con las circunstancias. Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado efectivos para la indicación clínica concreta que se esté tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde con la gravedad del estado de la enfermedad del individuo.

Mediante el uso de las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivo que no cause una toxicidad sustancial y que, sin embargo, sea efectivo para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación debe incluir la elección cuidadosa del compuesto activo teniendo en cuenta factores tales como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y la gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferente y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

También se incluyen en la invención los kits (por ejemplo, paquetes farmacéuticos). Los kits inventivos pueden ser útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica u otra enfermedad o afección descrita en la presente memoria).

Los kits proporcionados pueden comprender una composición o compuesto farmacéutico inventivo y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, frasco, jeringa y/o paquete dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir opcionalmente un segundo recipiente que comprende un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico inventivo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica inventiva o el compuesto proporcionado en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma de dosificación unitaria.

De este modo, en un aspecto, se proporcionan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En ciertas realizaciones, los kits son útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto. En ciertas realizaciones, los kits incluyen además instrucciones para administrar un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto para prevenir y/o tratar una enfermedad descrita en la presente memoria.

Procedimientos de tratamiento

Los compuestos y las composiciones se pueden utilizar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección. Las enfermedades, trastornos o afecciones ejemplares incluyen, pero no se limitan a una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica.

La enfermedad, el trastorno o la afección pueden estar relacionados con (por ejemplo, causados por) la modulación de (por ejemplo, una disminución de) la actividad o el nivel de eIF2B, la actividad o el nivel de eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o la vía de ISR. La enfermedad, el trastorno o la afección pueden estar relacionados con la modulación de una vía de señalización relacionada con un componente de la vía eIF2 o de la vía ISR (por ejemplo, la fosforilación de un componente de la vía eIF2 o de la vía ISR). La enfermedad, el trastorno o la afección pueden estar relacionados con (por ejemplo, causados por) la neurodegeneración. La enfermedad, el trastorno o la afección pueden estar relacionados con (por ejemplo, causados por) la muerte o la disfunción de las células neurales. La enfermedad, el trastorno o la afección pueden estar relacionados con (por ejemplo, causados por) la muerte o la disfunción de las células gliales. La enfermedad, el trastorno o la afección pueden estar relacionados con (por ejemplo, causados por) un aumento en el nivel o la actividad de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR. La enfermedad, el trastorno o la afección pueden estar relacionados con (por ejemplo, causados por) una disminución del nivel o la actividad de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR.

La enfermedad puede ser causada por una mutación en un gen o secuencia proteica relacionada con un miembro de la vía eIF2 (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α u otro componente). Las mutaciones ejemplares incluyen una mutación de aminoácidos en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o supresión de aminoácidos) en una proteína concreta puede dar lugar a un cambio estructural, por ejemplo, un cambio conformacional o estérico, que afecta a la función de la proteína. Por ejemplo, los aminoácidos dentro y alrededor del sitio activo o cerca de un sitio de unión (por ejemplo, un sitio de fosforilación, un sitio de unión a pequeñas moléculas o un sitio de unión a proteínas) se pueden mutar de forma que la actividad de la proteína se vea afectada. En algunos casos, la mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o supresión de aminoácidos) puede ser conservadora y no afectar sustancialmente a la estructura o función de una proteína. Por ejemplo, en ciertos casos, la sustitución de un residuo de serina por uno de treonina puede no afectar significativamente a la función de una proteína. En otros casos, la mutación del aminoácido puede ser más dramática, tal como la sustitución de un aminoácido cargado (por ejemplo, el ácido aspártico o la lisina) por un aminoácido grande y no polar (por ejemplo, la fenilalanina o el triptófano) y, por lo tanto, puede tener un impacto sustancial en la función de la proteína. La naturaleza de las mutaciones que afectan a la estructura de la función de un gen o una proteína se puede identificar fácilmente mediante el uso de técnicas de secuenciación estándar, por ejemplo, técnicas de secuenciación profunda muy conocidas en la técnica. Una mutación en un miembro de la vía eIF2 puede afectar a la unión o a la actividad de un compuesto descrito en la presente memoria o a una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo y, por lo tanto, modular el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección concreta, o un síntoma de la misma.

Una proteína eIF2 puede comprender una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o supresión de aminoácidos) en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Una proteína eIF2 puede comprender una sustitución de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Una proteína eIF2 puede comprender una adición de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Una proteína eIF2 puede comprender una supresión de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina.

La proteína eIF2 puede comprender una mutación de aminoácidos (por ejemplo una sustitución, adición o supresión de aminoácidos) en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 y eIF2B5. La proteína eIF2 puede comprender una sustitución de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 y eIF2B5. La proteína eIF2 puede comprender una adición de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 y eIF2B5. La proteína eIF2 puede comprender una supresión de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 y eIF2B5. Las mutaciones ejemplares incluyen V183F (subunidad eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5) y R195H (eIF2B5).

Una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o supresión de aminoácidos) en un miembro de la vía eIF2 (por ejemplo, una subunidad de la proteína eIF2B) puede afectar a la unión o la actividad de un compuesto descrito en la presente memoria o a una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo y, por lo tanto, modular el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección particular, o un síntoma de la misma.

Enfermedades neurodegenerativas

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una enfermedad neurodegenerativa. Como se utiliza en la presente memoria, el término "enfermedad neurodegenerativa" se refiere a una enfermedad o afección en la que la función del sistema nervioso de un sujeto se ve afectada. Entre los ejemplos de una enfermedad neurodegenerativa que se puede tratar con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento descrito en la presente memoria se incluyen la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Alper, la enfermedad de Alzheimer, la Esclerosis lateral amiotrófica, la Ataxia telangiectasia, la Enfermedad de Batten (también conocida como Enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), la Encefalopatía espongiforme bovina (EEB), la Enfermedad de Canavan, el Síndrome de Cockayne, la Degeneración corticobasal, la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la Demencia frontotemporal, el Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la Enfermedad de Huntington, la Demencia asociada al VIH, la Enfermedad de Kennedy, la Enfermedad de Krabbe, Kuru, la Demencia de cuerpos de Lewy, la Enfermedad de Machado-Joseph (Ataxia espinocerebelosa tipo 3), la Atrofia multisistémica, la Narcolepsia, la Neuroborreliosis, la Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, la Enfermedad de Pick, la Esclerosis lateral primaria, la Enfermedad de Prion, la Enfermedad de Refsum, la Enfermedad de Sandhoffs, la Enfermedad de Schilder, la Degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a la anemia perniciosa, la Esquizofrenia, la Ataxia espinocerebelosa (múltiples tipos con características variables), la Atrofia muscular espinal, la Enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski o Tabes dorsal.

La enfermedad neurodegenerativa puede comprender la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, un síndrome de discapacidad intelectual, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia frontotemporal, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la enfermedad de Huntington, la demencia (por ejemplo, Demencia asociada al VIH o a los cuerpos de Lewy), kuru, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o una enfermedad priónica.

La enfermedad neurodegenerativa puede comprender la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, o un síndrome de discapacidad intelectual.

La enfermedad neurodegenerativa puede comprender una enfermedad psiquiátrica tal como la agorafobia, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, la amnesia, el trastorno de ansiedad, el trastorno por déficit de atención, el trastorno bipolar, el trastorno dismórfico corporal, la bulimia nerviosa, la claustrofobia, la depresión, los delirios, el síndrome de Diógenes, la dispraxia, el insomnio, el síndrome de Munchausen, la narcolepsia, el trastorno narcisista de la personalidad, el trastorno obsesivo-compulsivo, la psicosis, el trastorno fóbico, la esquizofrenia, el trastorno afectivo estacional, el trastorno esquizoide de la personalidad, el sonambulismo, la fobia social, el abuso de sustancias, la discinesia tardía, el síndrome de Tourette o la tricotilomanía.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar la enfermedad de la sustancia blanca evanescente. Los procedimientos ejemplares de tratamiento de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente incluyen, pero no se limitan a, reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, reducir la pérdida de sustancia blanca, reducir la pérdida de mielina, aumentar la cantidad de mielina o aumentar la cantidad de sustancia blanca en un sujeto.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero aceptables para uso farmacéutico del mismo se pueden utilizar para tratar la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC. Los procedimientos ejemplares de tratamiento de la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC incluyen, pero no se limitan a, reducir o eliminar un síntoma de la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC, aumentar el nivel de mielina o disminuir la pérdida de mielina en un sujeto.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar un síndrome de discapacidad intelectual. Los procedimientos ejemplares de tratamiento de un síndrome de discapacidad intelectual incluyen, pero no se limitan a, reducir o eliminar un síntoma de un síndrome de discapacidad intelectual.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar la neurodegeneración. Los procedimientos ejemplares de tratamiento de la neurodegeneración incluyen, pero no se limitan a, la mejora del bienestar mental, el aumento de la función mental, la ralentización de la disminución de la función mental, la disminución de la demencia, el retraso de la aparición de la demencia, la mejora de las habilidades cognitivas, la disminución de la pérdida de habilidades cognitivas, la mejora de la memoria, la disminución de la degradación de la memoria o la prolongación de la supervivencia.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una leucoencefalopatía o una enfermedad

desmielinizante. Las leucoencefalopatías ejemplares incluyen, entre otras, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la leucoencefalopatía tóxica, la leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca, la leucoencefalopatía con esferoides neuroaxonales, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, la leucoencefalopatía hipertensiva, la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales, el trastorno de Charcot-Marie-Tooth y la enfermedad de Devic. Una leucoencefalopatía puede comprender una enfermedad desmielinizante, que puede ser heredada o adquirida. Una enfermedad desmielinizante adquirida puede ser una enfermedad desmielinizante inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad desmielinizante inflamatoria infecciosa o una enfermedad desmielinizante inflamatoria no infecciosa), una enfermedad desmielinizante tóxica, una enfermedad desmielinizante metabólica, una enfermedad desmielinizante hipóxica, una enfermedad desmielinizante traumática o una enfermedad desmielinizante isquémica (por ejemplo, la enfermedad de Binswanger). Los procedimientos ejemplares de tratamiento de una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante incluyen, pero no se limitan a, la reducción o eliminación de un síntoma de una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante, la reducción de la pérdida de mielina, el aumento de la cantidad de mielina, la reducción de la pérdida de sustancia blanca en un sujeto o el aumento de la cantidad de sustancia blanca en un sujeto.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una lesión traumática o una lesión inducida por una toxina en el sistema nervioso (por ejemplo, el cerebro). Las lesiones cerebrales traumáticas ejemplares incluyen, entre otras, un absceso cerebral, una conmoción cerebral, una isquemia, una hemorragia cerebral, una fractura craneal, una lesión axonal difusa, un síndrome de enclavamiento o una lesión relacionada con una fuerza traumática o un golpe en el sistema nervioso o el cerebro que cause daños en un órgano o tejido. Los ejemplos de lesiones cerebrales inducidas por toxinas incluyen, pero no se limitan a, encefalopatía tóxica, meningitis (por ejemplo, meningitis bacteriana o meningitis viral), meningoencefalitis, encefalitis (por ejemplo, encefalitis japonesa, encefalitis equina oriental, encefalitis del Nilo Occidental), síndrome de Guillan-Barre, corea de Sydenham, rabia, lepra, neurosífilis, una enfermedad priónica, o la exposición a una sustancia química (por ejemplo, arsénico, plomo, tolueno, etanol, manganeso, flúor, diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), tetracloroetileno, un éter difenílico polibromado, un pesticida, un inhibidor de los canales de sodio, un inhibidor de los canales de potasio, un inhibidor de los canales de cloro, un inhibidor de los canales de calcio o un inhibidor de la barrera hematoencefálica).

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para mejorar la memoria en un sujeto. Se ha demostrado que la inducción de la memoria se ve facilitada por la disminución y perjudicada por el aumento de la fosforilación de eIF2 α . Los reguladores de la traducción, tales como los compuestos en la presente memoria desvelados (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)), podrían servir como agentes terapéuticos que mejoren la memoria en trastornos humanos asociados con la pérdida de memoria, tal como la enfermedad de Alzheimer, y en otros trastornos neurológicos que activan la UPR o la ISR en las neuronas y, por lo tanto, podrían tener efectos negativos en la consolidación de la memoria, tal como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades priónicas. Además, una mutación en eIF2 γ que interrumpe la integridad del complejo vinculó la discapacidad intelectual (síndrome de discapacidad intelectual o ID) a una alteración de la iniciación de la traducción en humanos. Por lo tanto, dos enfermedades con la función de eIF2 deteriorada, la ID y la VWMD, muestran fenotipos diferentes, pero ambas afectan principalmente al cerebro y deterioran el aprendizaje. La enfermedad o afección puede ser la memoria insatisfactoria (por ejemplo, la memoria de trabajo, la memoria a largo plazo, la memoria a corto plazo o la consolidación de la memoria).

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar en un procedimiento para mejorar la memoria en un sujeto (por ejemplo, la memoria de trabajo, la memoria a largo plazo, la memoria a corto plazo o la consolidación de la memoria). El sujeto puede ser un ser humano. El sujeto puede ser un mamífero no humano. El sujeto puede ser un animal doméstico. El sujeto puede ser un perro. El sujeto puede ser un pájaro. El sujeto puede ser un caballo. El paciente puede ser un bovino. El sujeto puede ser un primate.

Cáncer

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar el cáncer. Como se utiliza en la presente memoria, el término "cáncer" se refiere a los cánceres y carcinomas humanos, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, melanomas, etc., incluidos los cánceres sólidos y linfoides, de riñón, de mama, de pulmón, de vejiga, de colon, de ovario, de próstata, de páncreas, de estómago, de cerebro, de cabeza y cuello, de piel, de útero, de testículo, de glioma, de esófago, de hígado, incluido el hepatocarcinoma, de linfoma, incluido el linfoma linfoblástico agudo B, de linfomas no Hodgkin (por ejemplo, Linfomas de Burkitt, de Células Pequeñas y de Células Grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (que incluyen LMA, LLA y LMC) y/o mieloma múltiple. En otros casos, "cáncer" se refiere a cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, leucemia, linfoma, melanoma, cáncer de páncreas, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de cerebro, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer metastásico o carcinoma.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “cáncer” se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasma o tumores malignos que se encuentran en los mamíferos, que incluyen leucemia, linfoma, carcinomas y sarcomas. Los cánceres ejemplares que se pueden tratar con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento proporcionado en la presente memoria incluyen linfoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, 5 cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (por ejemplo, ER positivo, ER negativo, resistente a la quimioterapia, resistente a la herceptina, HER2 positivo, resistente a la doxorubicina, resistente al tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobular, primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (por 10 ejemplo, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma pulmonar de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células grandes, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, glioma o melanoma. Los ejemplos adicionales incluyen, cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero o Meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, 15 linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insuloma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer de testículo, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer de la corteza suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o 20 exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget del pezón, tumores filoides, carcinoma lobular, carcinoma ductal, cáncer de las células estrelladas pancreáticas, cáncer de las células estrelladas hepáticas o cáncer de próstata.

El término “leucemia” se refiere en términos generales a las enfermedades progresivas y malignas de los órganos hematopoyéticos y se caracteriza generalmente por una proliferación y desarrollo distorsionados de los leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia se suele clasificar clínicamente en función de (1) la 25 duración y el carácter de la enfermedad -aguda o crónica-; (2) el tipo de célula implicada; mielóide (mielógena), linfoide (linfógena) o monocítica; y (3) el aumento o no del número de células anormales en la sangre -leucémica o aleucémica (subleucémica)-. Las leucemias ejemplares que se pueden tratar con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento proporcionado en la presente memoria incluyen, por ejemplo, la leucemia no 30 linfocítica aguda, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia granulocítica aguda, la leucemia promielocítica aguda, la leucemia de células T del adulto, leucemia aleucémica, leucemia leucocitaria, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia 35 linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células de linfoma, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia de mieloblastos, leucemia mielocítica, leucemia mielóide granulocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmacítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o leucemia 40 de células indiferenciadas.

El término “sarcoma” generalmente se refiere a un tumor que está formado por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y que generalmente está compuesto por células estrechamente empaquetadas incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que se pueden tratar con un compuesto, composición 45 farmacéutica o procedimiento proporcionado en la presente memoria incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfoma, sarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo liposarcoma, sarcoma de partes blandas alveolares, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma de cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, 50 sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, Sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimático maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectásico.

El término “melanoma” se refiere a un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los 55 melanomas que se pueden tratar con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento proporcionado en la presente memoria incluyen, por ejemplo, el melanoma acral-lentiginoso, el melanoma amelanótico, el melanoma juvenil benigno, el melanoma de Cloudman, el melanoma S91, el melanoma de Harding-Passey, el melanoma juvenil, el melanoma lentigo maligno, el melanoma maligno, el melanoma nodular, el melanoma subungueal o el melanoma de extensión superficial.

El término “carcinoma” se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tiende a 60 infiltrarse en los tejidos circundantes y a dar lugar a metástasis. Los carcinomas ejemplares que se pueden tratar con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento proporcionado en la presente memoria incluyen, por ejemplo, el carcinoma medular de tiroides, el carcinoma medular de tiroides familiar, el carcinoma

acinar, el carcinoma acinoso, el carcinoma adenoide quístico, el carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, carcinoma comedo, carcinoma corpus, carcinoma cribiforme, carcinoma en cuirasse, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de conducto, carcinoma ductal, carcinoma durum, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epiteliale adenoides, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibrosum, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de la matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticulare, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobular, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucosum, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células de avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultaceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma schneideriano, carcinoma scirrhus, carcinoma scroti, carcinoma de células de anillo de sello, carcinoma simplex, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esféricas, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de cordón, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectásico, carcinoma de células transicionales, carcinoma tuberoso, carcinoma tubular, carcinoma verrugoso o carcinoma villosum.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar el cáncer de páncreas, el cáncer de mama, el mieloma múltiple y los cánceres de células secretoras. Por ejemplo, ciertos procedimientos de la presente memoria tratan el cáncer por medio de la disminución o reducción o prevención de la ocurrencia, el crecimiento, la metástasis o la progresión del cáncer. Los procedimientos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para tratar el cáncer por medio de la disminución o la eliminación de un síntoma del mismo. El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar un cáncer descrito en la presente memoria (por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cánceres de células secretoras).

Enfermedades inflamatorias

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una enfermedad inflamatoria. Como se utiliza en la presente memoria, el término "enfermedad inflamatoria" se refiere a una enfermedad o afección caracterizada por una inflamación aberrante (por ejemplo, un nivel aumentado de inflamación en comparación con un control, tal como una persona sana que no sufre una enfermedad). Algunos ejemplos de enfermedades inflamatorias son la disfunción cognitiva postoperatoria, la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil), lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, vitíligo, asma (por ejemplo, asma alérgica), acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis y dermatitis atópica. Entre las proteínas asociadas a la inflamación y a las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, cuya expresión aberrante es un síntoma, una causa o un marcador de la enfermedad) se encuentran la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), la interleucina 18 (IL-18), el TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y la proteína C reactiva (CRP).

La enfermedad inflamatoria puede comprender la disfunción cognitiva postoperatoria, la artritis (por ejemplo, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la artritis idiopática juvenil), el lupus eritematoso sistémico (LES), la miastenia gravis, la diabetes (por ejemplo, diabetes juvenil o diabetes mellitus tipo 1), síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Addison, vitíligo, asma (por ejemplo, asma alérgica), acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis o dermatitis atópica.

La enfermedad inflamatoria puede comprender la disfunción cognitiva postoperatoria, que se refiere a una disminución de la función cognitiva (por ejemplo, la memoria o la función ejecutiva (por ejemplo, la memoria de trabajo, el razonamiento, la flexibilidad de la tarea, la velocidad de procesamiento o la resolución de problemas)

después de la cirugía.

El procedimiento de tratamiento puede ser un procedimiento de prevención. Por ejemplo, un procedimiento de tratamiento de la disfunción cognitiva postquirúrgica puede incluir la prevención de la disfunción cognitiva postquirúrgica o de un síntoma de disfunción cognitiva postquirúrgica o la reducción de la gravedad de un síntoma de disfunción cognitiva postquirúrgica por medio de la administración de un compuesto descrito en la presente memoria antes de la cirugía.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria descrita en la presente memoria) por medio de la disminución o la eliminación de un síntoma de la enfermedad. El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria descrita en la presente memoria).

Enfermedades musculoesqueléticas

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una enfermedad musculoesquelética. Como se utiliza en la presente memoria, el término "enfermedad musculoesquelética" se refiere a una enfermedad o afección en la que la función del sistema musculoesquelético de un sujeto (por ejemplo, músculos, ligamentos, tendones, cartílagos o huesos) se ve afectada. Las enfermedades musculoesqueléticas ejemplares que se pueden tratar con un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo incluyen la distrofia muscular (por ejemplo, Distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular distal, distrofia muscular congénita, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioescapulohumeral o distrofia muscular miotónica), esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar progresiva, espasticidad de la médula espinal, atrofia muscular espinal, miastenia gravis, neuralgia, fibromialgia, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de fasciculación de los calambres, ataxia de Freidrich, un trastorno de desgaste muscular (por ejemplo, atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), una miopatía de cuerpos de inclusión, una enfermedad de la motoneurona o una parálisis.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una enfermedad musculoesquelética (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente memoria) por medio de la disminución o la eliminación de un síntoma de la enfermedad. El procedimiento de tratamiento puede comprender el tratamiento del dolor muscular o la rigidez muscular asociados a una enfermedad musculoesquelética. El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad musculoesquelética (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente memoria).

Enfermedades metabólicas

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar enfermedades metabólicas. Como se utiliza en la presente memoria, el término "enfermedad metabólica" se refiere a una enfermedad o afección que afecta a un proceso metabólico en un sujeto. Las enfermedades metabólicas ejemplares que se pueden tratar con un compuesto descrito en la presente memoria o con una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo incluyen la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA), la fibrosis hepática, la obesidad, las enfermedades cardíacas, la aterosclerosis, la artritis, la cistinosis, la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I, diabetes tipo II o diabetes gestacional), fenilcetonuria, retinopatía proliferativa o enfermedad de Kearns-Sayre.

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar para tratar una enfermedad metabólica (por ejemplo, una enfermedad metabólica descrita en la presente memoria) por medio de la disminución o la eliminación de un síntoma de la enfermedad. El procedimiento de tratamiento puede comprender la disminución o eliminación de un síntoma que comprenda una presión arterial elevada, un nivel de azúcar en sangre elevado, un aumento de peso, fatiga, visión borrosa, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, ictericia, y similares. El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo se puede utilizar como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad metabólica (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente memoria).

Procedimientos para aumentar la producción de proteínas

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo puede ser útil en aplicaciones en las que es deseable aumentar el rendimiento de la producción de proteínas, tales como los sistemas libres de células *in vitro* para la producción de proteínas.

La presente divulgación presenta un procedimiento para aumentar la expresión de proteínas de una célula o sistema de expresión *in vitro*, el procedimiento incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto a la célula o sistema de expresión, en el que el compuesto es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo. El procedimiento puede ser un procedimiento para aumentar la expresión de proteínas por una célula e incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo) a la célula. El procedimiento puede ser un procedimiento para aumentar la expresión de proteínas por medio de un sistema de expresión de proteínas *in vitro* e incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo) al sistema de expresión de proteínas *in vitro* (por ejemplo, libre de células).

La presente divulgación presenta un procedimiento para aumentar la expresión de proteínas en una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por niveles aberrantes o reducidos de producción de proteínas (por ejemplo, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, una enfermedad de desgaste muscular o sarcopenia).

Los compuestos expuestos en la presente memoria se pueden proporcionar como composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo aceptables para uso farmacéutico y un excipiente aceptable para uso farmacéutico. Un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo, se puede coadministrar con un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico). Un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo, se puede coadministrar con un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico), que se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. El segundo agente puede ser un agente para mejorar la memoria.

Terapias de combinación

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en las reivindicaciones anexas o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del mismo, así como un segundo agente (por ejemplo, un segundo agente terapéutico). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un segundo agente (por ejemplo, un segundo agente terapéutico) en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado con la función alterada de eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden utilizar en combinación entre sí, con otros agentes activos conocidos por su utilidad en el tratamiento del cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociado con la función alterada de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR o con agentes adyuvantes que pueden no ser efectivos por sí solos, pero pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

En algunas realizaciones, la coadministración incluye la administración de un agente activo dentro de las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas de un segundo agente activo. La coadministración incluye la administración de dos agentes activos de forma simultánea, aproximadamente simultánea (por ejemplo, con un intervalo de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos entre ellos) o secuencialmente en cualquier orden. En algunas realizaciones, la coadministración se puede llevar a cabo por medio de la coformulación, es decir, la preparación de una única composición farmacéutica que incluya ambos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos se pueden formular por separado. En otra realización, los agentes activos y/o adyuvantes pueden estar vinculados o conjugados entre sí. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden combinar con tratamientos para un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado con la función deteriorada de eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR.

En las realizaciones, el segundo agente es un agente anticancerígeno. En las realizaciones, el segundo agente es un quimioterapéutico. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para mejorar la memoria. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad neurodegenerativa. En las realizaciones,

el segundo agente es un agente para tratar una leucodistrofia. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para el tratamiento de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar un síndrome de discapacidad intelectual. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el cáncer de páncreas. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el cáncer de mama. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma múltiple. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar un cáncer de una célula secretora. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para reducir la fosforilación de eIF2 α . En las realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir una vía activada por la fosforilación de eIF2 α . En las realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir una vía activada por eIF2 α . En las realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir la respuesta de estrés integrada. En las realizaciones, el segundo agente es un agente antiinflamatorio. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar la disfunción cognitiva posquirúrgica. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para el tratamiento de la lesión cerebral traumática. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad musculoesquelética. En las realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente antidiabético.

Agentes anticancerígenos

El término “agente anticanceroso” se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere a una composición (por ejemplo, compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de las células. En algunas realizaciones, un agente anticanceroso es un quimioterapéutico. En algunas realizaciones, un agente anticanceroso es un agente identificado en la presente memoria que tiene utilidad en los procedimientos de tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, un agente anticanceroso es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país diferente de los Estados Unidos, para el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de MEK (por ejemplo, MEK1, MEK2, o MEK1 y MEK2) (por ejemplo, XL518, CI- 1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil, busulfán, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalán), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustin, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazona), antimetabolitos (por ejemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de las pirimidinas (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de las purinas (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetales (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP 16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, oxalplatino, carboplatino), antracendiona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroximetil, derivado de metilhidracina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin o LY294002, inhibidores de Syk, inhibidores de mTOR, anticuerpos (por ejemplo, rituxan), gossifol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-deoxicitidina, ácido todo trans-retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamycin, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamycin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-I, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfeno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; Antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; antiproteína morfogenética dorsalizante- 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos en antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1 ; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de la bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas del BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de la beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; viruela del canario IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; carzelesina; inhibidor derivado del cartilago; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinolona sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina;

factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodeemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquone; didemnin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; espiromustina de difenilo; docosanol; dolasetron; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; episterida; análogo de la estramustina; agonistas de los estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yodoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentina; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuporelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de la MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de micobacterias; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor tumoral múltiple 1; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nitroxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer de sodio; porfíromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpuras; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxiethylada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de la ras; inhibidor de la ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; riizoxina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginona BI; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena única; sizofuran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de las células madre; inhibidores de la división de las células madre; estipiamicina; inhibidores de la estromelina; sulfosina; antagonista del péptido intestinal superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; metoduero de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilina; inhibidores de la telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de la timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante del tiroides; estaño etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; trifostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, terapia génica eritrocitaria; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; zinostatina stimalamer, Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de sodio de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina;

clorhidrato de gemcitabina; hidroxíurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluida la interleucina II recombinante, o rIL.sub.2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-nl; interferón alfa-n3; interferón beta- la; interferón gamma-lb; iproplatina; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazole; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina, agentes que detienen las células en las fases G2-M y/o modulan la formación o la estabilidad de los microtúbulos, (por ejemplo, Taxol (por ejemplo, paclitaxel), compuestos de Taxotere que comprenden el esqueleto de taxano, Erbulozol (por ejemplo, R-55104), Dolastatina 10 (por ejemplo, DLS-10 y NSC-376128), isetonato de Mivobulina (por ejemplo, CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (es decir, como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, es decir, E-7010), Altoritinas (por ejemplo, Altoritina A y Altoritina C), Espongistatinas (por ejemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (es decir, LU-103793 y SC-D-669356), Epotilonas (por ejemplo, Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (es decir, desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (es decir, KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, AN-óxido de epotilona, 16-aza-epotilona B, 21 -aminoepotilona B (es decir, BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (es decir, Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (es decir, NSC-654663), Soblidotina (es decir, TZX-1027), LS-4559-P (Pharmacia, es decir, LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, es decir, LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, es decir, WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia de Ciencias de Hungría), BSF-223651 (BASF, es decir ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM- 138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (es decir, LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, es decir, AVE-8063A y CS-39.HC1), AC-7700 (Ajinomoto, es decir, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (es decir, NSC-106969), T-138067 (Tularik, es decir, T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, es decir, DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad Estatal de Kansas), H16 (Universidad Estatal de Kansas), Oncocidina A 1 (es decir, BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, es decir, SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (es decir, NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, es decir T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como la Desmetileleuterobina, la Desacetileleuterobina, la Isoeleuterobina A y la Z-Eleuterobina), la Caribaeosida, la Caribaeolina, la Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), la Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), la Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), la Diozostatina, la (-)-Fenilistina (es decir NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), la Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, es decir D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (es decir SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de sodio de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), y SSR-25041 1 (Sanofi), esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasterida, inhibidores de la aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tales como la goserelina o la leuprolida, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), inmunostimulantes (por ejemplo, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferón alfa, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con calicheamicina, anticuerpo monoclonal anti-CD22 conjugado con exotoxina de pseudomonas, etc.), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ¹¹¹In, ⁹⁰Y, o ¹³¹I, etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecán, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina irinotecán, clofazimina, 5-nonilotriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores del EGFR, terapia o terapéutica dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo.g. gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbix™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306,

ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, o similares.

- 5 El término “quimioterapéutico” o “agente quimioterapéutico” se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere a una composición química o compuesto que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de las células.

Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden coadministrar con agentes inmunoterapéuticos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, inmunoestimulantes (por ejemplo, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferón alfa, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33 con calicheamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22 con exotoxina de pseudomonas, etc.) y radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ^{111}In , ^{90}Y , o ^{131}I , etc.).

- 15 En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria pueden coadministrarse con agentes radioterapéuticos convencionales, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, radionúclidos tales como ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{107}Ag , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At y ^{212}Bi , opcionalmente conjugados con anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales.

Agentes adicionales

- 20 En algunas realizaciones, el segundo agente para uso en combinación con un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)) o una composición del mismo descrito en la presente memoria es un agente para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, un segundo agente para su uso en combinación con un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)) o una composición del mismo descrito en la presente memoria es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país diferente de los EE.UU., para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones, un segundo agente para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica incluye, pero no se limita a, un fármaco antipsicótico, un fármaco antidepresivo, un fármaco ansiolítico un analgésico, un estimulante, un sedante, un analgésico, un agente antiinflamatorio, una benzodiacepina, un inhibidor de la colinesterasa, un antiinflamatorio no esteroide (AINE), un corticosteroide, un inhibidor de la MAO, un betabloqueante, un bloqueador de los canales de calcio, un antiácido u otro agente. Los segundos agentes ejemplares pueden incluir el donepezilo, la galantamina, la rivastigmina, la memantina, la levodopa, la dopamina, el pramipexol, el ropinirol, la rotigotina, el doxapram, el oxazepam, la quetiapina, la selegilina, la rasagilina, la entacapona, la bengtropina, el trihexifenidilo, el riluzol, el diazepam, el clordiazepóxido, el lorazepam, el alprazolam, la buspirona, gepirona, isapirona, hidroxizina, el propranolol, hidroxizina, el midazolam, trifluoperazina, el metilfenidato, atomoxetina, el metilfenidato, la pemolina, la perfenazina, el divalproex, el ácido valproico, la sertralina, la fluoxetina, el citalopram, el escitalopram, la paroxetina, la fluvoxamina, la trazodona, la desvenlafaxina, la duloxetina, la venlafaxina, la amitriptilina, la amoxapina, la clomipramina, la desipramina, la imipramina, la nortriptilina, la protriptilina, la trimipramina, la maprotilina, el bupropión, la nefazodona, la vortioxetina, el litio, la clozapina, la flufenazina, el haloperidol, la paliperidona, la loxapina, el tiotixeno, la pimozida, la tioridazina, la risperidona, la aspirina, el ibuprofeno, el naproxeno, el paracetamol, la azatioprina, el metotrexato, el ácido micofenólico, la leflunomida, el dibenzoilmetano, el cilostazol, la pentoxifilina, la duloxetina, un cannabinoide (por ejemplo, la nabilona), la simeticona, el magaldrato, las sales de aluminio, las sales de calcio, las sales de sodio, las sales de magnesio, el ácido algínico, la acarbosa, la albiglutida, la alogliptina, la metformina, la insulina, el lisinopril, el atenolol, la atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina, la pitavastatina, la simvastatina, la rosuvastatina y similares.

- Los agentes o suplementos derivados naturalmente también se pueden utilizar junto con un compuesto descrito en la presente memoria o una composición del mismo para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica. Entre los agentes o suplementos derivados naturalmente se incluyen los ácidos grasos omega-3, la carnitina, la citicolina, la curcumina, el ginkgo, la vitamina E, la vitamina B (por ejemplo, la vitamina B5, la vitamina B6 o la vitamina B12), la huperzina A, la fosfatidilserina, el romero, la cafeína, la melatonina, la manzanilla, la hierba de San Juan, el triptófano y similares.

EJEMPLOS

- 55 Para que la invención descrita en la presente memoria se comprenda mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en la presente solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los procedimientos proporcionados en la presente memoria y no se deben interpretar en modo alguno como una limitación de su alcance.

Protocolos sintéticos

Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de modificaciones de los protocolos de síntesis específicos expuestos a continuación que serían muy conocidos por los expertos en la técnica. Se apreciará que cuando se indican las condiciones típicas o preferentes del proceso (es decir, las temperaturas de reacción, los tiempos, las relaciones molares de los reactivos, los disolventes, las presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica por medio de procedimientos de optimización rutinarios. El esquema general relativo a los procedimientos de fabricación de compuestos ejemplares de la invención se describe adicionalmente en la sección titulada procedimientos de fabricación de compuestos.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991 y las referencias allí citadas.

Abreviaturas

APCI para ionización química a presión atmosférica; DMSO para dimetilsulfóxido; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; MS para espectro de masas; y RMN para resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 1: 3-[2-(4-clorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-clorofenoxi)etil]biciclo[1.1.1]-pentano-1-carboxamida (Compuesto 100)

Ejemplo 1A: 3-(2-(4-clorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (10,88 g, 58,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL) se añadió 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (Pharmablock, 10,5 g, 53,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (27,5 g, 213 mmol) y 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (30,3 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y posteriormente se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y agua (250 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 × 300 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 10 a 20% acetato de etilo/heptano) para proporcionar 15,4 g (94%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. MS (APCI) m/z 310 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 1B: ácido 3-(4-(clorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

Una solución del Ejemplo 1A (0,52 g, 0,169 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se trató con una solución de LiOH 1 N (3,34 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con HCl 6 N. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío para obtener el compuesto del título. MS (APCI) m/z 310 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 1C: 3-[2-(4-clorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-clorofenoxi)etil]biciclo[1.1.1]-pentano-1-carboxamida (Compuesto 100)

A una solución del Ejemplo 1B (0,025 g, 0,085 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió 2-(4-clorofenoxi)etan-1-amina (0,015 g, 0,085 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 mL, 0,212 mmol) y 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0,035 g, 0,093 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y posteriormente se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 × 30 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ de 250 mm × 21,2 mm, caudal de 25 mL/minuto, gradiente de 10 a 80% de acetonitrilo en tampón (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar 0,028 g (74%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,96 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 a 7,25 (m, 4H), 7,05 a 6,90 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,35 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H). MS (APCI) m/z 310 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 2: 3-[2-(4-clorofenoxi)acetamido]-N-[2-(3-metilfenoxi)etil]biciclo[1.1.1]-pentano-1-carboxamida (Compuesto 101)

Una solución del Ejemplo 1B (25 mg, 0,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se trató con una solución de 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (35 mg, 0,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL). A continuación se añadió una solución de 2-(*m*-toliloxi)etanamina (12 mg, 0,08 mmol)

en *N,N*-dimetilacetamida (0,15 mL) seguida por *N,N*-diisopropiletilamina (0,037 mL, 0,21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por HPLC (columnas C8 de 5 µm 100 Å de 30 mm × 75 mm cada una, flujo de 50 mL/minuto, gradiente de 5 a 90% de acetonitrilo en tampón (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, temperatura = 27 °C) δ ppm 8,06 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 a 6,93 (m, 2H), 6,77 a 6,68 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,43 a 3,31 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS (APCI⁺) *m/z* 429,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: 3-[2-(4-clorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-fluorofenoxi)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 102)

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 por medio de la sustitución de la 2-(*m*-toliloxi)etanamina por 2-(4-fluorofenoxi)etanamina (12,4 mg, 0,08 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, temperatura = 27 °C) δ ppm 8,07 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,38 a 7,32 (m, 2H), 7,15 a 7,06 (m, 2H), 7,02 a 6,90 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,46 a 3,36 (m, 2H), 2,17 (s, 6H). MS (APCI⁺) *m/z* 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: N-[2-(4-cloro-3-metilfenoxi)etil]-3-[2-(4-clorofenoxi)acetamido]-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 103)

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 2, por medio de la sustitución de la 2-(*m*-toliloxi)etanamina por 2-(4-cloro-3-metilfenoxi)etanamina (14,8 mg, 0,08 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, temperatura = 27 °C) δ ppm 8,07 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,37 a 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,03 a 6,96 (m, 2H), 6,95 a 6,91 (m, 1H), 6,83 a 6,77 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,97 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,45 a 3,35 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS (APCI⁺) *m/z* 463,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: 3-[2-(4-clorofenoxi)acetamido]-N-[2-(3-fluorofenoxi)etil]biciclo-[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 104)

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 por medio de la sustitución de la 2-(*m*-toliloxi)etanamina por 2-(3-fluorofenoxi)etanamina (12,4 mg, 0,08 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, temperatura = 27 °C) δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,08 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,36 a 7,28 (m, 3H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 6,82 a 6,74 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,00 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,43 a 3,34 (m, 2H), 2,17 (s, 6H). MS (APCI⁺) *m/z* 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: 3-[2-(4-clorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-metilfenoxi)etil]biciclo-[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 105)

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 2, por medio de la sustitución de la 2-(*m*-toliloxi)etanamina por la 2-(*p*-toliloxi)etanamina (12,4 mg, 0,08 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, temperatura = 27 °C) δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,39 a 7,31 (m, 2H), 7,12 a 7,05 (m, 2H), 7,01 a 6,94 (m, 2H), 6,86 a 6,78 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,43 a 3,34 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS (APCI⁺) *m/z* 429,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 106)

Ejemplo 7A: 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (11,70 mL, 73,4 mmol), etano-1,2-diol (12,29 mL, 220 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,397 g, 7,34 mmol) en tolueno (200 mL) se agitó a 120 °C con un aparato de trampa Dean-Stark durante 180 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0 a 30% de acetato de etilo en heptano) para dar 12,77 g del compuesto del título como un aceite claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,32 (tt, *J* = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 1,83 a 1,71 (m, 2H), 1,66 a 1,57 (m, 1H), 1,62 a 1,38 (m, 5H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 7B: 8-acetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

A una solución de diisopropilamina (5,19 mL, 36,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0 °C se añadió lentamente *n*-butilitio por debajo de 5 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la solución se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno, y se añadió lentamente una solución del Ejemplo 7A (6,0 g, 28,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A continuación se añadió lentamente cloruro de acetilo (2,59 mL, 36,4 mmol) para mantener la temperatura por debajo de -60 °C, y la mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. La reacción se apagó con una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en heptano) para dar 6,78 g del compuesto del título como un aceite claro. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,19 a 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 a 2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd, *J* = 13,9, 9,6, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (th, *J* = 13,6, 4,7 Hz, 4H), 1,18 (dd, *J* = 7,6, 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 7C: 1-acetil-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 7B (6,5 g, 25,4 mmol) y HCl (21,13 mL, 127 mmol) en acetona (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró para dar 5,46 g del compuesto del título como un aceite claro, que se utilizó sin más purificación. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,35 a 2,07 (m, 8H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 7D: 4-(bencilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 7C (9,7 g, 45,7 mmol), bencilamina (14,98 mL, 137 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,087 g, 0,457 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó a 130 °C con un aparato de trampa Dean-Stark durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con una mezcla de acetato de etilo (50 mL) y HCl 3 N (100 mL) durante 30 minutos. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con una mezcla de acetato de etilo/heptano y se secó al aire para dar 11,3 g de compuesto del título como sal de HCl. El filtrado se neutralizó con NaOH 6 N y se extrajo con acetato de etilo (100 mL \times 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0 a 70% acetato de etilo en heptano) para dar otros 0,77 g del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,87 a 7,12 (m, 5H), 4,09 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,08 (dt, $J = 20,7, 13,4$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 302,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7E: 4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo, ácido clorhídrico

A una mezcla del Ejemplo 7D (11,2 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano (110 mL) en un frasco a presión de 50 mL se añadió 20% de Pd(OH) $_2$ /C, húmedo (2,2 g, 1,598 mmol), y la reacción se agitó a 50 °C bajo 50 psi de hidrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con metanol (1 L). El filtrado y el lavado se concentraron para dar 7,9 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (s, 3H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,17 a 2,05 (m, 2H), 2,04 a 1,78 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 7F: 4-[4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo

A una suspensión del Ejemplo 7E (7,8 g, 31,5 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (22,00 mL, 126 mmol) y ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (7,41 g, 36,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 mL), se añadió 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (14,97 g, 39,4 mmol), y la solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar 12,1 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,01 a 1,84 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 398,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7G: ácido 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Una suspensión del Ejemplo 7F (11,37 g, 28,6 mmol) e hidróxido de sodio (7,15 mL, 57,2 mmol, solución 8 M) en metanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminaron los volátiles y el residuo se acidificó con HCl 1 N. El precipitado se recolectó por filtración y se secó en estufa de vacío para dar 9,9 g del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,83 a 6,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,01 a 1,81 (m, 7H); MS (ESI $^-$) m/z 368,1 (M-H) $^-$.

Ejemplo 7H: ácido 4-(4-fluorofenoxi)acetamido)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Una suspensión del Ejemplo 7G (2,6 g, 7,03 mmol) y borohidruro de sodio (1,330 g, 35,2 mmol) (solución 8 M) en metanol (50,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se acidificó con HCl 1 N. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó en estufa de vacío para dar 2,63 g de producto como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,50 a 7,39 (m, 2H), 6,98 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,77 (ddd, $J = 9,0, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02 (dd, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 2,20 (ddd, $J = 12,7, 9,4, 2,9$ Hz, 1H), 2,02 (tdd, $J = 11,4, 4,4, 2,0$ Hz, 1H), 1,85 a 1,44 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 372,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7I: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-*N*-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo 7G (50 mg, 0,135 mmol), (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (29,8 mg, 0,169 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,059 mL, 0,338 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se trató con 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (77 mg, 0,203 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en

diclorometano/metanol (mezcla 1:1, 2 mL) y se trató con borohidruro de sodio (25,6 mg, 0,676 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo crudo se purificó por HPLC (realizada en una columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 21,2 mm). Se utiliza un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 25 mL/minuto. Se utiliza un gradiente lineal desde aproximadamente el 5% de A hasta aproximadamente el 95% de A durante aproximadamente 10 minutos. El procedimiento de detección es UV a una longitud de onda de 218 nm y 254 nm) para dar 46 mg de producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,53 a 7,40 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 4,07 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,11 (td, J = 11,9, 3,7 Hz, 1H), 1,86 (tt, J = 15,4, 7,8 Hz, 1H), 1,78 a 1,54 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 530,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-clorofenoxi)etil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 107)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 7 por medio de la sustitución de 2-(4-clorofenoxi)etanamina por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 a 7,39 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,03 a 6,87 (m, 3H), 6,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,03 a 3,88 (m, 3H), 3,37 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,18 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 1,99 (tt, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 1,90 a 1,77 (m, 1H), 1,74 a 1,57 (m, 5H), 1,52 (tt, J = 12,2, 5,2 Hz, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 525,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 108)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 7 por medio de la sustitución de la (5-cloropiridina-2-il)metanamina por la (5-(trifluorometil)piridina-2-il)metanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88 a 7,75 (m, 1H), 7,56 a 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,08 (tt, J = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 1,85 (ddd, J = 23,0, 14,3, 8,5 Hz, 2H), 1,69 (qt, J = 12,7, 2,7 Hz, 6H), 1,65 a 1,53 (m, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 496,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 10: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[[3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 109)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 7 por medio de la sustitución del clorhidrato de 3-isopropil-isoxazol-5-ilmetilamina por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 18,3, 9,4 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,90 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 12,7, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,10 a 1,99 (m, 1H), 1,85 (td, J = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 1,75 a 1,50 (m, 7H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 494,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(4-(trifluorometil)fenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 110)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 7 por medio de la sustitución de (4-(trifluorometil)fenil)metanamina por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,49 a 7,37 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,78 (dt, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (dt, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,14 a 2,02 (m, 1H), 1,86 (tdd, J = 11,4, 5,4, 1,7 Hz, 1H), 1,78 a 1,53 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 529,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 12: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 111)

Una mezcla del Ejemplo 7H (48 mg, 0,129 mmol), (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (21,98 mg, 0,161 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,056 mL, 0,323 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se trató con 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (73,6 mg, 0,194 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo crudo se purificó por HPLC (10~100% de acetonitrilo en 0,1% de ácido trifluoroacético/agua a 25 mL/minuto en una columna Phenomenex® C18 de 5µm (250 mm × 21,2 mm)) para dar 69 mg del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 a 7,38 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 9,0, 3,0, 1,2 Hz, 1H), 4,48 a 4,37 (m, 4H), 4,06 (dt, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (ddd, J = 12,5, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,11 (td, J = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 1,95 a 1,78 (m, 1H), 1,78 a 1,63 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 494,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 112)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución de la (5-fluoropiridina-3-il)metanamina por la (4,6-dimetilpiridina-3-il)metanamina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 a 7,37 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,39 a 4,22 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,07 (td, J = 11,8, 3,8 Hz, 1H), 1,91 a 1,75 (m, 1H), 1,76 a 1,51 (m, 7H); MS (ESI $^+$) m/z 480,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 14: (2R)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 113)

El compuesto del título se aisló por SFC (Cromatografía de Fluidos Supercríticos) preparativa quiral del Ejemplo 7 como segundo pico de elución. La SFC preparativa se llevó a cabo en un sistema THAR/Waters SFC 80 que funcionaba bajo el control del software SuperChrom $^{\text{TM}}$. El sistema de SFC preparativa estaba equipado con un conmutador de columna preparativa de 8 vías, una bomba de CO $_2$, una bomba modificadora, un regulador de contrapresión automatizado (ABPR), un detector de UV y un colector de fracciones de 6 posiciones. La fase móvil estaba compuesta por CO $_2$ supercrítico suministrado por un Dewar de CO $_2$ no certificado presurizado a 350 psi con un modificador de metanol a un flujo de 70 g/minuto. La columna estaba a temperatura ambiente y el regulador de contrapresión estaba ajustado para mantener 100 bares. La muestra se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano (1:1) a una concentración de 14 mg/mL. La muestra se cargó en la corriente del modificador en inyecciones de 1 mL (10 mg). La fase móvil se mantuvo isocrática al 30% de metanol:CO $_2$. La recolección de las fracciones se hizo por tiempo. El instrumento estaba equipado con una columna Chiralpak $^{\text{®}}$ AD-H de 21 mm de diámetro interior. \times 250 mm de longitud con partículas de 5 μm . RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,82 (dt, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,53 a 7,40 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 2,23 (ddd, J = 12,5, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,16 a 2,06 (m, 1H), 1,87 (td, J = 11,7, 4,9 Hz, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 7H); MS (ESI $^+$) m/z 530,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 15: (2S)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 114)

El compuesto del título se aisló por SFC preparativa quiral del Ejemplo 7 como el primer pico eluido de la columna mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 14. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,82 (dt, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,53 a 7,39 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 4,08 (dq, J = 8,6, 3,4, 2,8 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 12,6, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 2,16 a 2,01 (m, 1H), 1,87 (td, J = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 1,78 a 1,62 (m, 6H), 1,61 (td, J = 11,5, 4,2 Hz, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 530,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 16: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamidol-2-hidroxi-N-[(1,3-oxazol-4-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 115)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución del clorhidrato de 4-oxazolmetanamina por (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 a 7,39 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,11 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06 a 3,98 (m, 1H), 2,20 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,02 (tt, J = 11,8, 3,3 Hz, 1H), 1,84 (td, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 1,68 (ddd, J = 12,4, 8,2, 4,7 Hz, 5H), 1,64 - 1,48 (m, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 452,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 17: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 116)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución del clorhidrato de (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanamina por (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54 a 7,46 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,02 (dt, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,19 (ddd, J = 12,5, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,01 (tt, J = 11,8, 3,4 Hz, 1H), 1,83 (ddd, J = 12,9, 10,9, 4,7 Hz, 1H), 1,76 a 1,48 (m, 7H); MS (ESI $^+$) m/z 465,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-clorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 117)**Ejemplo 18A: ácido 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico**

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B, por medio de la sustitución del ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (Aldlab) por el ácido 2-(4-clorofenoxi)acético dieron el compuesto del título. MS (APCI $^+$) m/z 314 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18B: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-clorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 18A (52 mg, 0,166 mmol) se suspendió en diclorometano (2 mL) y se añadió 1 gota de *N,N*-dimetilformamida seguida por la adición de cloruro de oxalilo (solución 2,0 M en diclorometano, 0,124 mL) en una porción. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en diclorometano (1 mL), y la mezcla se transfirió a una solución de piridina (2 mL) de 4-clorobencilamina (Aldrich, 23,5 mg, 0,166 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en *N,N*-dimetilformamida (3 mL), se filtró a través de una frita de microfibras de vidrio y se purificó por HPLC preparativa [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm, 25 × 150 mm, caudal 80 mL/minuto, gradiente del 5 a 100% de acetonitrilo en tampón (bicarbonato amónico acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido amónico)] para dar el compuesto del título (41 mg, 0,094 mmol, 57% de rendimiento). RMN de ¹H (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 a 7,32 (m, 2H), 7,26 a 7,20 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 19: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 118)

Una mezcla del producto del Ejemplo 18A (70 mg, 0,223 mmol), (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (47,2 mg, 0,27 mmol), *N*-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio hexafluorofosfato *N*-óxido (HATU, 102 mg, 0,27 mmol), y trietilamina (0,062 mL, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa realizada en una columna Phenomenex® Zorbax® Rx-C18 (250 × 21,2 mm, tamaño de partícula de 7 µm) mediante el uso de un gradiente de 10% a 95% de acetonitrilo/0,1% de ácido trifluoroacético acuoso durante 30 minutos a un caudal de 18 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título (38,0 mg, 0,081 mmol, 36% de rendimiento). RMN de ¹H (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (dt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,23 a 8,11 (m, 1H), 7,57 a 7,39 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 20: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 119)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución de (5-metilpirazin-2-il)metanamina por (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,43 a 8,36 (m, 2H), 8,12 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 17,3, 8,5 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (dt, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (ddd, J = 12,7, 9,3, 2,9 Hz, 1H), 2,10 (tt, J = 11,6, 3,3 Hz, 1H), 1,88 (td, J = 11,0, 10,6, 4,6 Hz, 1H), 1,78 a 1,54 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 477,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 120)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución del clorhidrato de (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina por (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,12 a 4,06 (m, 1H), 2,25 (ddd, J = 12,7, 9,3, 3,0 Hz, 1H), 2,12 (td, J = 12,0, 4,1 Hz, 1H), 1,89 (td, J = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 1,79 a 1,57 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 530,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(5-(metanosulfonil)piridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 121)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución de (5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metanamina por (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 a 8,15 (m, 2H), 7,53 a 7,39 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,82 a 6,73 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,41 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,12 a 4,04 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,23 (ddd, J = 12,7, 9,3, 2,9 Hz, 1H), 2,12 (tt, J = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 1,86 (tt, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 1,73 a 1,50 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 540,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: 4-[2-(4-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 122)**Ejemplo 23A: ácido 4-(4-fluorofenoxi)acetamido)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en los Ejemplos 7F a 7G por medio de la sustitución del ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético por el ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,16 a 7,04 (m, 2H), 6,97 a 6,87 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,10 a 1,83 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 336,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 23B: 4-[2-(4-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en los Ejemplos 7H a 7I por medio de la sustitución del Ejemplo 23A por el Ejemplo 7G. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,49 a 7,39 (m, 2H), 7,14 a 7,03 (m, 2H), 6,95 a 6,84 (m, 2H), 4,43 - 4,29 (m, 4H), 4,07 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,10 (td, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 1,87 (td, J = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 1,78 a 1,54 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 496,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: 4-[2-(4-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 123)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 23 por medio de la sustitución de (4-(trifluorometil)fenil)metanamina por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 a 7,37 (m, 3H), 7,14 a 7,03 (m, 2H), 6,95 a 6,84 (m, 2H), 4,37 a 4,27 (m, 4H), 4,06 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 12,7, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,07 (tt, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 1,86 (td, J = 12,1, 11,4, 5,0 Hz, 1H), 1,77 a 1,53 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 496,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 25: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(3-metilfenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 124)

El producto del Ejemplo 7H (37 mg, 0,10 mmol) y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato (HATU, 57 mg, 0,15 mmol) se mezclaron en *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL), 15 mmol) se mezclaron en *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL). Se añadieron *m*-Tolilmetanamina (15 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletanamina (43 μL , 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de ser purificada por cromatografía de fase inversa: Se utilizó una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (50 mm \times 30 mm) con un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en H_2O (B) a un caudal de 40 mL/minuto (0a a 0,5 minutos 5% A, 0,5 a 6,5 minutos gradiente lineal 5 a 100% A, 6,5 a 8,5 minutos 100% A, 8,5 a 9,0 minutos gradiente lineal 100 a 5% A, 9,0 a 10,0 minutos 5% A) para producir el compuesto del título (33 mg, 69%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 a 6,95 (m, 4H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (dt, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,08 (dd, J = 12,9, 9,6 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,3, 10,6, 4,8 Hz, 1H), 1,80 a 1,54 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 26: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(4-metilfenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 125)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la *p*-tolilmetanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 4H), 7,01 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,08 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 4H), 2,07 (dd, J = 13,4, 10,1 Hz, 1H), 1,89 (td, J = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 1,80 a 1,52 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 27: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-hidroxiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 126)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanamina por *m*-tolilmetanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,52 a 7,44 (m, 3H), 7,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (ddt, J = 9,1, 3,4, 1,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,36 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,16 a 4,02 (m, 1H), 2,28 (td, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 2,11 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,8, 4,9 Hz, 1H), 1,85 a 1,52 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 28: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(3-metoxifenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 127)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (3-metoxifenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25 a 7,15 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,86 a 6,73 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (dt, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,27 (ddd, J = 12,5, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,15 a 2,03 (m, 1H), 1,90 (td, J = 11,5, 11,0, 5,1 Hz, 1H), 1,82 a 1,56 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 29: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(4-metoxifenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 128)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (4-metoxifenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,20 a 7,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,89 a 6,76 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (dt, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,26 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,12 a 1,99 (m, 1H), 1,89 (td, J

= 11,5, 11,1, 5,2 Hz, 1H), 1,80 a 1,53 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 30: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 129)

5 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (3-fluorofenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 a 7,24 (m, 1H), 7,13 a 6,91 (m, 4H), 6,83 (ddd, J = 9,2, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,29 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,10 (dt, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,10 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 1,81 a 1,52 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 479 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 31: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-fluorofenil)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 130)**

15 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (4-fluorofenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 a 7,20 (m, 2H), 7,15 a 7,07 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,1, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,09 (dt, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 12,6, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,15 a 2,02 (m, 1H), 1,90 (td, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 1,68 (dddd, J = 33,6, 17,3, 12,2, 6,7 Hz, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 131)

20 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (3-clorofenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 7,29 a 7,25 (m, 2H), 7,19 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 8,8, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,27 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,10 (dt, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J = 12,6, 9,3, 2,8 Hz, 1H), 2,10 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 1,71 (qt, J = 15,5, 6,8 Hz, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 495 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 33: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 132)**

30 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (4-clorofenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 a 7,31 (m, 2H), 7,28 a 7,18 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,30 a 4,20 (m, 2H), 4,09 (dt, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 12,7, 9,3, 2,9 Hz, 1H), 2,09 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 1,68 (dddd, J = 29,0, 18,0, 8,8, 4,6 Hz, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 34: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(4-(trifluorometoxi)fenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 133)

35 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (4-(trifluorometoxi)fenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 a 7,31 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,34 a 4,23 (m, 2H), 4,16 a 4,01 (m, 1H), 2,27 (ddd, J = 12,5, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,10 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 1,79 a 1,56 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 545 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 35: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-(dimetilamino)fenil)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 134)**

45 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (4-(dimetilamino)fenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 a 7,23 (m, 4H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,09 (dt, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,27 (ddd, J = 12,7, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 1,84 a 1,50 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 36: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(3-(trifluorometil)fenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 135)

50 El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (3-(trifluorometil)fenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 a 7,52 (m, 4H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,38 a 4,27 (m, 2H), 4,14 a 4,03 (m, 1H), 2,28 (ddd, J = 12,5, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,11 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 1,82 a 1,56 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(3-(trifluorometoxi)fenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 136)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (3-(trifluorometoxi)fenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 a 7,38 (m, 2H), 7,26 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J = 12,5, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,10 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 1,82 a 1,50 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 38: N-[(4-terc-butilfenil)metil]-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 137)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (4-terc-butilfenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 a 7,26 (m, 2H), 7,19 a 7,08 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,12 a 4,00 (m, 1H), 2,27 (ddd, J = 12,4, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 11,4, 5,0 Hz, 1H), 1,81 a 1,52 (m, 7H), 1,26 (s, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 517 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 138)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (4-(trifluorometil)fenil)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 a 7,34 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 a 3,92 (m, 1H), 3,30 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,23 (ddd, J = 12,7, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 13,5, 10,0 Hz, 1H), 1,87 (td, J = 11,8, 11,4, 5,2 Hz, 1H), 1,80 a 1,38 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 40: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(piridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 139)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la piridina-2-ilmetanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,74 a 8,64 (m, 1H), 8,32 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,79 a 7,67 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddt, J = 9,1, 3,2, 1,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,10 (dt, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 12,6, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 2,18 a 2,06 (m, 1H), 1,93 (qd, J = 11,3, 10,5, 5,0 Hz, 1H), 1,81 a 1,59 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[1-(piridin-3-il)etil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 140)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de 1-(piridin-3-il)metanamina por *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,84 a 8,64 (m, 2H), 8,45 (ddt, J = 8,1, 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,01 a 7,90 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,05 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 a 4,03 (m, 1H), 2,33 a 2,20 (m, 1H), 2,18 a 1,98 (m, 1H), 1,98 a 1,81 (m, 1H), 1,80 a 1,56 (m, 7H), 1,45 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-cianopiridina-2-il)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 141)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (5-cianopiridina-2-il)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,52 a 7,39 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,1, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 4,11 (dt, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 12,6, 9,3, 2,9 Hz, 1H), 2,18 a 2,07 (m, 1H), 1,92 (td, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 1,82 a 1,54 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(5-metilpiridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 142)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (5-metilpiridina-2-il)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,56 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,71 a 7,61 (m, 2H), 7,54 a 7,35 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 4,17 a 4,03 (m, 1H), 2,40 a 2,24 (m, 1H), 2,20 a 2,06 (m, 1H), 2,00 a 1,84 (m, 2H), 1,81 a 1,57 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 44: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(4-metilpiridin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 143)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la

sustitución de la (4-metilpiridina-2-il)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,65 a 8,51 (m, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,83 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,14 a 4,03 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (ddd, $J = 12,7, 9,3, 2,9$ Hz, 1H), 2,12 (dt, $J = 11,9, 6,1$ Hz, 1H), 1,92 (td, $J = 11,6, 4,7$ Hz, 1H), 1,84 a 1,55 (m, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 476 (M+H) $^+$.

Ejemplo 45: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-[(pirazin-2-il)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 144)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 25 por medio de la sustitución de la (pirazina-2-il)metanamina por la *m*-tolilmetanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,57 a 8,40 (m, 3H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,83 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,52 a 4,36 (m, 4H), 4,11 (dt, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,28 (ddd, $J = 12,5, 9,3, 2,8$ Hz, 1H), 2,17 a 2,06 (m, 1H), 1,91 (td, $J = 11,5, 4,9$ Hz, 1H), 1,85 a 1,55 (m, 7H); MS (ESI $^+$) m/z 463 (M+H) $^+$.

Ejemplo 46: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-hidroxi-N-metil-N-[(4-(trifluorometil)fenil)metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 145)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución de la *N*-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)metanamina por la (4,6-dimetilpiridina-3-il)metanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,83 a 6,76 (m, 1H), 4,64 (q, $J = 16,0$ Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,36 (ddd, $J = 9,4, 3,9, 1,6$ Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,26 (ddd, $J = 12,5, 9,3, 2,9$ Hz, 1H), 2,15 (tdt, $J = 11,2, 6,2, 2,4$ Hz, 1H), 1,94 a 1,69 (m, 7H), 1,65 (ddd, $J = 12,8, 3,9, 2,1$ Hz, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 543,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 47: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metil]-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (Compuesto 146)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de las metodologías descritas en el Ejemplo 12 por medio de la sustitución de (5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metanamina por (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,53 a 7,40 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 1H), 6,78 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,06 (dd, $J = 9,5, 2,8$ Hz, 1H), 2,22 (ddd, $J = 12,7, 9,2, 2,9$ Hz, 1H), 2,09 (tt, $J = 11,5, 3,2$ Hz, 1H), 1,86 (td, $J = 11,6, 5,1$ Hz, 1H), 1,71 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,72 a 1,53 (m, 5H); MS (ESI $^+$) m/z 528,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 48: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 147)

Se añadieron a la mezcla del Ejemplo 18A (59,4 mg, 0,189 mmol) y (5-(difluorometoxi)piridin-2-yl)-*N,N*-dimetilformamida (2 mL), trietilamina (0,079 mL, 0,57 mmol) y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridinio hexafluorofosfato (79 mg, 0,208 mmol, HATU) se añadieron a una mezcla del producto del Ejemplo 18A (59,4 mg, 0,189 mmol) y (5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metanamina (Enamina, 33 mg, 0,189 mg) en orden secuencial. La mezcla de reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se filtró a través de una frita de microfibras de vidrio y se purificó por medio de HPLC preparativa [columna YMC TriArt $^{\text{TM}}$ C18 Hybrid 5 μm , 50 \times 100 mm, caudal de 90 mL/minuto, gradiente del 5 al 100% de acetonitrilo en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título (56 mg, 0,119 mmol, 63% de rendimiento). RMN de ^1H (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,44 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 73,5$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,22 (s, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 470 (M+H) $^+$.

Ejemplo 49: 3-[2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido]-N-[(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 148)

Ejemplo 49A: ácido 3-(2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B, por medio de la sustitución del ácido 2-(3,4-diclorofenoxi)acético (Aldrich) por el ácido 2-(4-clorofenoxi)acético dieron el compuesto del título. MS (APCI $^+$) m/z 330 (M+H) $^+$.

Ejemplo 49B: 3-[2-(3, 4-diclorofenoxi)acetamido]-N-[(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 48 por medio de la sustitución del producto del Ejemplo 49A por el producto del Ejemplo 18A dieron el compuesto del título. RMN de ^1H (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,45 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 73,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,22 (s, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 486 (M+H) $^+$.

Ejemplo 50: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 149)

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 48 por medio de la sustitución de 3-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridina (Matriz) por (5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metanamina dieron el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 a 7,84 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: 3-[2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido]-N-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 150)

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 48 por medio de la sustitución del producto del Ejemplo 49A por el producto del Ejemplo 18A, y 3-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridina (Matriz) por (5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metanamina dieron el compuesto del título. RMN de ^1H (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,65 a 8,63 (m, 1H), 8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 a 7,86 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 52: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 151)

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 19 por medio de la sustitución de (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanamina por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina dieron el compuesto titulado (56 mg, 0,105 mmol, 82% de rendimiento). RMN de ^1H (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,71 (s, 1H), 8,25 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6,83 (br d, J = 8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,21 (d, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,06 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 53: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 152)

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 19 por medio de la sustitución de (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina dio el compuesto titulado (47 mg, 0,088 mmol, 69% de rendimiento). RMN de ^1H (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,68 (s, 1H), 7,98 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6,83 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,00 (d, J = 5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,05 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 54: 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(piridin-2-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 153)

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 19 por medio de la sustitución de 2-(piridin-2-il)metanamina por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina dio el compuesto titulado (40 mg, 0,075 mmol, 59% de rendimiento). RMN de ^1H (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (br t, J = 8 Hz, 1H), 7,90 (br t, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6,84 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,03 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 55: 3-[2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido]-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 154)

Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 49B por medio de la sustitución de (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanamina por (5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metanamina dio el compuesto titulado (48 mg, 0,087 mmol, 68% de rendimiento). RMN de ^1H (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,28 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,08 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 437 (M+H)⁺.

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon mediante el uso de las metodologías descritas anteriormente.

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
Ejemplo 56	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 155)		MS (APCI ⁺) m/z 418 (M+H) ⁺
Ejemplo 57	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 156)	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, D_2O) δ ppm 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 a 7,40 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,23 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) m/z 471 (M+H) ⁺

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
Ejemplo 58	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 157)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
Ejemplo 59	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 158)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 461 (M+H) ⁺
Ejemplo 60	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 159)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 409 (M+H) ⁺
Ejemplo 61	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2,5-dimetilfuran-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 160)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺
Ejemplo 62	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 161)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 487 (M+H) ⁺
Ejemplo 63	<i>N</i> -bencil-3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 162)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 403 (M+H) ⁺
Ejemplo 64	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2,6-diclorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 163)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 470/473 (M+H) ⁺
Ejemplo 65	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(pirazin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 164)	RMN de ¹ H (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8,58 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 8,54 a 8,51 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,90 a 6,83 (m, 1H), 4,7 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,25 (s, 6H)	
Ejemplo 66	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 165)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺
Ejemplo 67	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-metilfenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 166)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺
Ejemplo 68	<i>N</i> -[(4- <i>terc</i> -butilfenil)metil]-3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 167)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 a 7,31 (m, 2H), 7,18 a 7,13 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,1, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,26 (s, 9H)	
Ejemplo 69	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-metilpiridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 168)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8,55 (n, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺
Ejemplo 70	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 169)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 a 7,23 (m, 2H), 7,16 a 7,08 (m, 2H), 7,12 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 4,45	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
	169)	(s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,21 (s, 6H)	
Ejemplo 71	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1,2-oxazol-4-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 170)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 394 (M+H) ⁺
Ejemplo 72	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[1-(4-fluorofenil)propan-2-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 171)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 a 7,14 (m, 2H), 7,09 a 7,01 (m, 3H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,92 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 2,71 a 2,60 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 449 (M+H) ⁺
Ejemplo 73	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-(1-feniletil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 172)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺
Ejemplo 74	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 173)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺
Ejemplo 75	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2-fluoro-5-metilfenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 174)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺
Ejemplo 76	<i>N</i> -bencil-3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]- <i>N</i> -metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 175)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺
Ejemplo 77	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 176)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 424 (M+H) ⁺
Ejemplo 78	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 177)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺
Ejemplo 79	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 178)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 424 (M+H) ⁺
Ejemplo 80	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 179)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
Ejemplo 81	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 180)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 489 (M+H) ⁺
Ejemplo 82	<i>N</i> -[4-cloro-2,6-difluorofenil]metil]-3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 181)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 473 (M+H) ⁺
Ejemplo 83	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2-etoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 182)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
Ejemplo 84	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 183)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
Ejemplo 85	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 184)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
Ejemplo 86	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3,4-difluorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 185)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 439 (M+H) ⁺
Ejemplo 87	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 186)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
Ejemplo 88	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1S)-1-(3-metilfenil)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 187)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 431 (M+H) ⁺
Ejemplo 89	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 188)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
Ejemplo 90	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 189)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 431 (M+H) ⁺
Ejemplo 91	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2,5-dimetilfenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 190)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 431 (M+H) ⁺
Ejemplo 92	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 191)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8,81 a 8,73 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 a 7,83 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 a 7,38 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,25 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺
Ejemplo 93	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-metiltiofeno-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 192)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺
Ejemplo 94	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 193)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 7,12 a 7,07 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,22 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺
Ejemplo 95	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 194)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (dt, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,15 a 7,12 (m, 1H), 7,11 a 7,04 (m, 2H), 6,99 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,36 a 3,26 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺
Ejemplo 96	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-metoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 195)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 433 (M+H) ⁺
Ejemplo 97	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 196)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
Ejemplo	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-		MS

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
98	N-[(2-metilfenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 197)		(APCI ⁺) <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺
Ejemplo 99	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1R)-1-(4-clorofenil)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 198)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺
Ejemplo 100	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 199)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 496 (M+H) ⁺
Ejemplo 101	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 200)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺
Ejemplo 102	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 201)	RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8,12 a 8,06 (m, 2H), 7,74 a 7,68 (m, 1H), 7,67 a 7,61 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,50 a 4,41 (m, 4H), 2,23 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 471 (M+H) ⁺
Ejemplo 103	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3,4-dimetoxifenil)metil]ciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 202)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 463 (M+H) ⁺
Ejemplo 104	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 203)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 483 (M+H) ⁺
Ejemplo 105	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[3-(4-fluorofenil)propil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 204)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 a 7,17 (m, 2H), 7,11 a 7,02 (m, 3H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,03 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56 a 2,50 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,75 a 1,60 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 449 (M+H) ⁺
Ejemplo 106	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(piridazin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 205)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 405 (M+H) ⁺
Ejemplo 107	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3,5-difluoro-4-metoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 206)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺
Ejemplo 108	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-[(propan-2-il)oxi]fenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 207)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 461 (M+H) ⁺
Ejemplo 109	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1,3-tiazol-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 208)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 410 (M+H) ⁺
Ejemplo 110	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-fluoro-5-metoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 209)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺
Ejemplo 111	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2-fluorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 210)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺
Ejemplo	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,52	MS

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
112	N-[2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 211)	(s, 2H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,15 (s, 6H)	(APCI ⁺) m/z 446 (M+H) ⁺
Ejemplo 113	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[3-(2-metilpropil)-1,2-oxazol-5-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 212)		MS (APCI ⁺) m/z 450 (M+H) ⁺
Ejemplo 114	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 213)		MS (APCI ⁺) m/z 486 (M+H) ⁺
Ejemplo 115	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 214)		MS (APCI ⁺) m/z 500 (M+H) ⁺
Ejemplo 116	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 215)		MS (APCI ⁺) m/z 461 (M+H) ⁺
Ejemplo 117	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-metoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 216)		MS (APCI ⁺) m/z 433 (M+H) ⁺
Ejemplo 118	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2-etilpirimidin-4-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 217)		MS (APCI ⁺) m/z 433 (M+H) ⁺
Ejemplo 119	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(3-metilpiridin-2-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 218)		MS (APCI ⁺) m/z 432 (M+H) ⁺
Ejemplo 120	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-clorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 219)		MS (APCI ⁺) m/z 437 (M+H) ⁺
Ejemplo 121	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)propil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 220)		MS (APCI ⁺) m/z 450 (M+H) ⁺
Ejemplo 122	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-metilpiridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 221)		MS (APCI ⁺) m/z 418 (M+H) ⁺
Ejemplo 123	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1,2-oxazol-5-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 222)		MS (APCI ⁺) m/z 394 (M+H) ⁺
Ejemplo 124	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazol[4,3- α]piridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 223)		MS (APCI ⁺) m/z 448 (M+H) ⁺
Ejemplo 125	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(piridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 224)		MS (APCI ⁺) m/z 404 (M+H) ⁺
Ejemplo 126	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[4-		MS (APCI ⁺) m/z

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
	(trifluorometoxi)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 225)		487 (M+H) ⁺
Ejemplo 127	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(6-cianopiridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 226)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 429 (M+H) ⁺
Ejemplo 128	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[4-(propan-2-il)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 227)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 445 (M+H) ⁺
Ejemplo 129	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 228)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 419 (M+H) ⁺
Ejemplo 130	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[4-(metoximetil)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 229)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
Ejemplo 131	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 230)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 452 (M+H) ⁺
Ejemplo 132	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 231)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 489 (M+H) ⁺
Ejemplo 133	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 232)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
Ejemplo 134	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(piridin-4-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 233)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 404 (M+H) ⁺
Ejemplo 135	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(piridin-4-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 234)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺
Ejemplo 136	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(1,2-oxazol-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 235)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 460
Ejemplo 137	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2,5-dimetoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 236)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 463 (M+H) ⁺
Ejemplo 138	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-fluorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 237)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺
Ejemplo 139	N-[(4-butilfenil)metil]-3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 238)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 459 (M+H) ⁺
Ejemplo 140	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(4-fluorofenil)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 239)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
Ejemplo 141	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4etoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 240)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
Ejemplo 142	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3,4-diclorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 241)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 471/473 (M+H) ⁺
Ejemplo 143	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(piridin-3-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 242)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺
Ejemplo 144	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 243)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺
Ejemplo 145	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2-metilfuran-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 244)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
Ejemplo 146	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-fluorofenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 245)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺
Ejemplo 147	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 246)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 503 (M+H) ⁺
Ejemplo 148	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-propil-1,2-oxazol-5-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 247)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 436 (M+H) ⁺
Ejemplo 149	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(3-cloro-4-metoxifenil)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 248)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 481 (M+H) ⁺
Ejemplo 150	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 249)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺
Ejemplo 151	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[[3-(difluorometoxi)fenil]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 250)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺
Ejemplo 152	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 251)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 432 (M+H) ⁺
Ejemplo 153	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 252)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7,62 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
Ejemplo	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-		

Ejemplo	Nombre (Número de Compuesto)	RMN	MS
154	N-[3-(piridin-3-il)propil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 253)		
Ejemplo 155	3-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-N-[3-(piridin-2-il)propil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 254)		

Ejemplo 156: Actividad de compuestos ejemplares en un modelo *in vitro* de la enfermedad de la sustancia blanca de células desaparecidas (VWMD)

5 A fin de probar los compuestos ejemplares de la invención en un contexto celular, se construyó primero una línea celular estable de VWMD. El reportero ATF4 se preparó fusionando el ATF4 5'-UTR humano de longitud completa (Núm. de Acceso NCBI BC022088.2) frente a la secuencia de codificación de la luciferasa de luciérnaga (FLuc) que carece de la metionina iniciadora como se describe en Sidrauski et al (eLife 2013). El constructo se utilizó para producir retrovirus recombinantes por medio de procedimientos estándar y el sobrenadante viral resultante se utilizó para transducir células HEK293T, que posteriormente se seleccionaron con puomicina para generar una línea celular estable.

10 Las células HEK293T que llevan el reportero de luciferasa ATF4 se colocaron en placas de 384 pocillos recubiertas de polilisina (Greiner Bio-one) a 30.000 células por pocillo. Las células se trataron al día siguiente con 1 µg/mL de tunicamicina y 200 nM de un compuesto descrito en la presente memoria durante 7 horas. La luminiscencia se midió con One Glo (Promega) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Las células se mantuvieron en DMEM con L-glutamina complementado con un 10% de FBS inactivado por calor (Gibco) y solución antibiótica-antimicótica (Gibco).

15 La Tabla 2 a continuación resume los datos de EC₅₀ obtenidos mediante el uso del ensayo ATF4-Luc para compuestos ejemplares de la invención. En esta tabla, "A" representa una EC₅₀ de menos de 250 nM; "B" una EC₅₀ de entre 250 nM y 500 nM; "C" una EC₅₀ de entre 500 nM y 1 µM; "D" una EC₅₀ de entre 1 µM y 2 µM; "E" una EC₅₀ de más de 2 µM; y "F" indica que no hay datos disponibles.

20

Tabla 2: Valores de EC₅₀ de compuestos ejemplares de la invención en el ensayo ATF4-Luc.

Compuesto Núm.	ATF4-Luc EC ₅₀
100	A
101	D
102	B
103	B
104	B
105	C
106	A
107	A
108	A
109	C
110	A
111	E
112	E
113	A
114	A
115	E
116	E
117	A
118	A
119	D
120	A
121	E
122	A
123	A
124	C
125	A
126	E
127	D
128	A

Compuesto Núm.	ATF4-Luc EC ₅₀
129	B
130	A
131	B
132	A
133	A
134	A
135	A
136	C
137	C
138	A
139	D
140	E
141	A
142	C
143	A
144	E
145	A
146	A
147	B
148	A
149	B
150	A
151	E
152	E
153	E
154	E
155	E
156	A
157	E

Compuesto Núm.	ATF4-Luc EC ₅₀
158	A
159	E
160	E
161	E
162	E
163	E
164	F
165	E
166	E
167	E
168	D
169	C
170	E
171	D
172	E
173	E
174	E
175	E
176	E
177	E
178	E
179	E
180	E
181	E
182	E
183	E
184	E
185	E
186	E

Compuesto Núm.	ATF4-Luc EC ₅₀
187	E
188	E
189	E
190	E
191	D
192	E
193	B
194	A
195	E
196	E
197	C
198	E
199	E
200	E
201	D
202	E
203	E
204	A
205	E
206	E
207	E
208	E
209	E
210	E
211	D
212	E
213	E
214	E
215	E

Compuesto Núm.	ATF4-Luc EC ₅₀
216	E
217	E
218	F
219	E
220	E
221	E
222	E
223	E
224	E
225	E
226	E
227	E
228	E
229	E
230	E
231	E
232	E
233	E
234	E
235	E

Compuesto Núm.	ATF4-Luc EC ₅₀
236	E
237	E
238	E
239	E
240	E
241	E
242	E
243	E
244	E
245	E
246	E
247	E
248	E
249	E
250	E
251	E
252	E

- Las mutaciones VWMD se introdujeron en el genoma de las líneas celulares estables HEK293T ATF4-Fluc mediante el uso del vector de nucleasa CRISPR de Gene Art con el kit OFP Reporter (ThermoFisher; véase la Tabla 3 a continuación). Los ARN guía se diseñaron mediante el uso de la herramienta de diseño CRISPR (<http://crispr.mit.edu>) y se ligaron al vector CRISPR OFP Nuclease. Para obtener la reparación dirigida por homología (HDR) que incorpora las mutaciones puntuales de VWMD en el genoma, Integrated DNA Technologies sintetizó oligos de ssDNA de 150 pb que contenían mutaciones específicas de interés. Además de las mutaciones VWMD, las plantillas HDR de ssDNA contenían una mutación silenciosa en el sitio PAM de la secuencia CRISPR gRNA (para evitar el corte posterior de Cas9) y 75 pb de homología a cada lado de la mutación.
- 5 Las células HEK293T ATF4-Fluc se transfectaron con 500 ng del vector CRISPR OFP Nuclease y 1 uL de plantilla HDR de 10 µM de ssDNA mediante el uso de lipofectamina 3000 (ThermoFisher) o el kit SF Cell Line 4D-nucleofector X (Lonza) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Tras 2 a 3 días de recuperación, se clasificaron las células individuales para la expresión positiva de OFP en un FACS Aria II (BD Biosciences) en pocillos de una placa de 96 pocillos y se dejaron recuperar durante 1 a 2 semanas.
- 10 Las células HEK293T ATF4-Fluc se transfectaron con 500 ng del vector CRISPR OFP Nuclease y 1 uL de plantilla HDR de 10 µM de ssDNA mediante el uso de lipofectamina 3000 (ThermoFisher) o el kit SF Cell Line 4D-nucleofector X (Lonza) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Tras 2 a 3 días de recuperación, se clasificaron las células individuales para la expresión positiva de OFP en un FACS Aria II (BD Biosciences) en pocillos de una placa de 96 pocillos y se dejaron recuperar durante 1 a 2 semanas.
- 15 Los clones resultantes se estudiaron para la edición CRISPR y HDR por medio de la cosecha del ADN genómico con el kit PureLink Genomic DNA (ThermoFisher), la amplificación de un locus de ~500bp cerca del sitio de edición, y la secuenciación del amplicón. Los clones que mostraban una señal ambigua en el cromatograma cerca del sitio de edición CRISPR esperado se examinaron más a fondo por medio de la clonación TA (Invitrogen) y la secuenciación del amplicón, para obtener la secuencia de cada alelo en el clon. Los clones típicos obtenidos eran hemizigotos para la mutación puntual VWMD, con uno o dos alelos que albergaban la mutación deseada, y el resto de alelos eliminados (editados para producir un codón de parada prematuro).
- 20

Tabla 3: Ejemplos de mutaciones puntuales VWMD introducidas en eIF2B

Subunidad eIF2B	Mutación
eIF2B1	V183F
eIF2B3	H341Q
eIF2B3	I346T
eIF2B4	R483W
eIF2B5	R113H
eIF2B5	R195H

Equivalentes y ámbito de aplicación

En las reivindicaciones, artículos tales como “un”, “una”, “el” y “la” pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son relevantes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, empleado en, o de otra manera relevante para un producto o proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otra manera relevantes para un producto o proceso dado.

Además, la invención abarca 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 ser modificada para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan en forma de listado, por ejemplo, en formato de grupo de Markush, también se revela cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento o elementos se pueden eliminar del grupo. Se debe entender que, en general, cuando se hace referencia a la invención, o a aspectos de la invención, como que comprenden elementos y/o características particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente, en dichos elementos y/o características. En aras de la simplicidad, esas realizaciones no se han expuesto específicamente *in haec verba* en la presente memoria. También se observa que los términos “que comprende” y “que contiene” están pensados para ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se indican intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto y la comprensión de los expertos en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o sub-intervalo dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

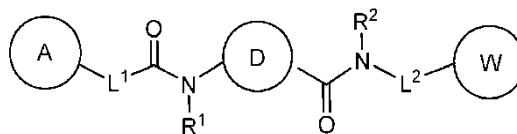
Cualquier realización particular de la presente invención que esté comprendida en el estado de la técnica se puede excluir explícitamente de una o más de las reivindicaciones. Dado que se considera que dichas realizaciones son conocidas por los expertos en la técnica, se pueden excluir incluso si la exclusión no se establece explícitamente en la presente memoria. Cualquier realización particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier razón, esté o no relacionada con la existencia del estado de la técnica.

Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar mediante el uso de no más de una experimentación de rutina, numerosos equivalentes para las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. El alcance de las presentes realizaciones descritas en la presente memoria no pretende limitarse a la Descripción anterior, sino que es como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica apreciarán que se pueden hacer varios cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

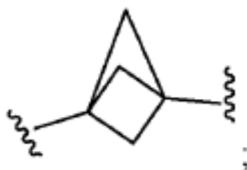
1. Un compuesto, en el que:

(a) el compuesto está representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en la que: D es



L^1 es $-\text{CH}_2\text{O}-^*$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-^*$, y “-” indica el punto de unión a A;

L^2 se selecciona del grupo formado por $-\text{CH}_2-^*$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-^*$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-^*$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-^*$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$, $-\text{CH}_2\text{O}-^*$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-^*$, y “-” indica el punto de unión a W;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^Y ;

W es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^Y ;

cada R^X es oxo o $-\text{OR}^A$;

cada R^Y se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, $-\text{OR}^A$, $-\text{NR}^B\text{R}^C$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^D$, $-\text{S}(\text{R}^F)_m$, o G^1 ; o 2 grupos R^Y en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un heterociclo de 3 a 7 miembros, un arilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X ;

cada G^1 es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z ;

cada R^Z es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^A es, en cada ocurrencia, independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

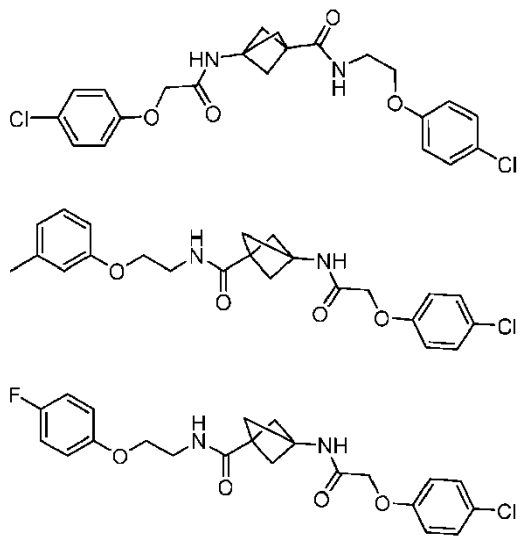
cada R^D es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $-\text{NR}^{B1}\text{R}^{C1}$;

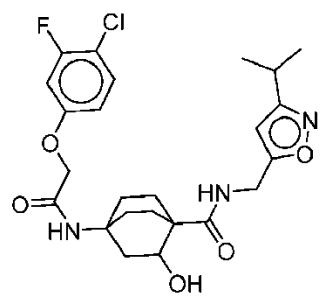
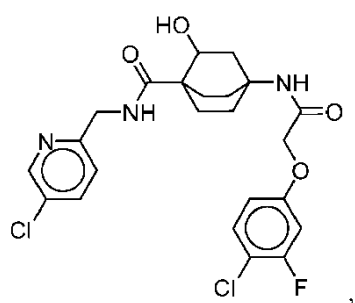
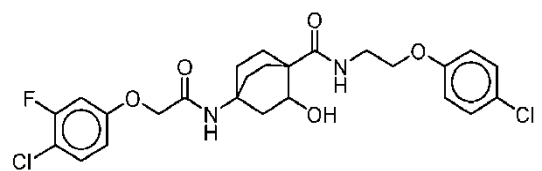
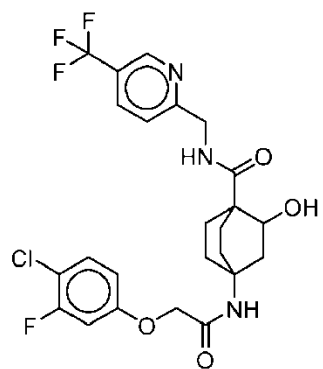
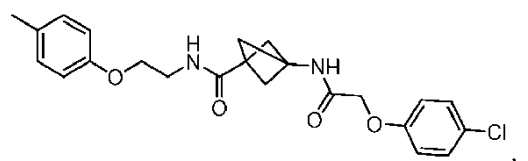
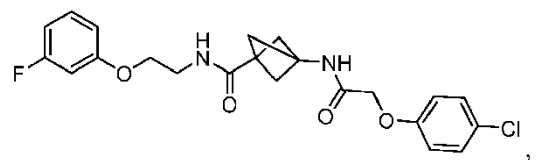
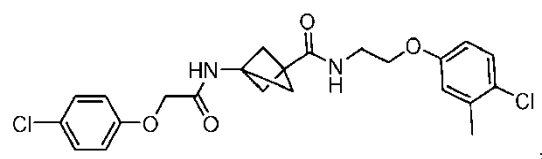
cada R^F es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

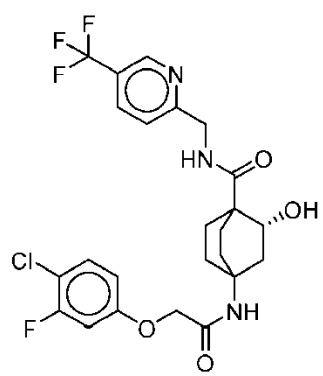
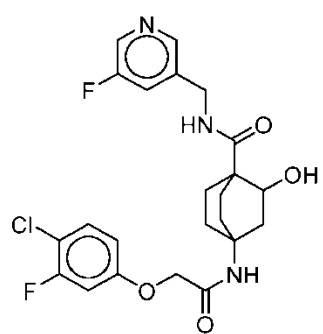
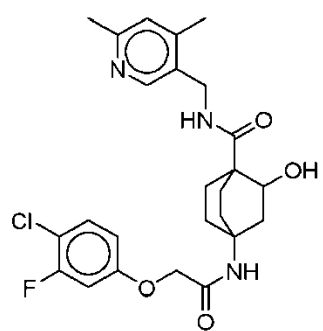
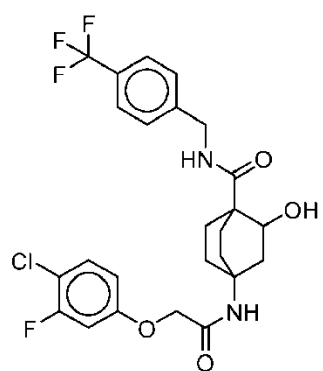
cada uno de R^{B1} y R^{C1} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

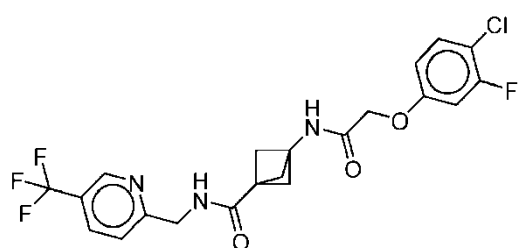
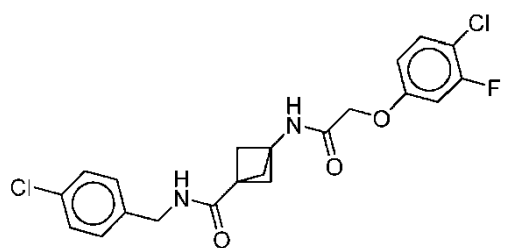
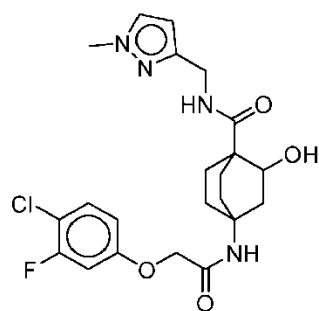
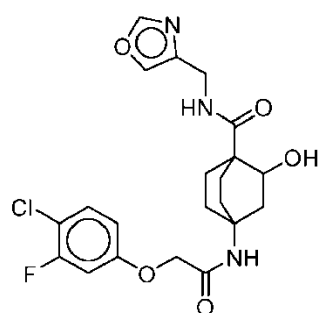
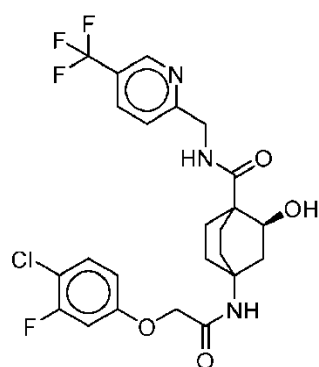
m es 1, 3 o 5, o

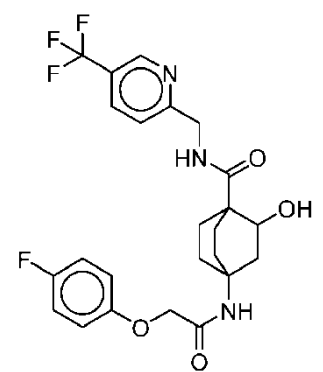
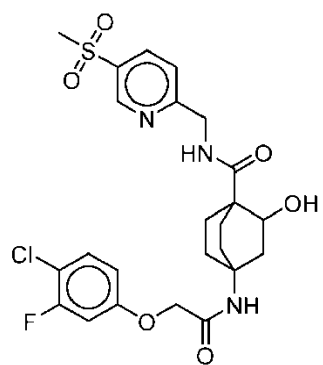
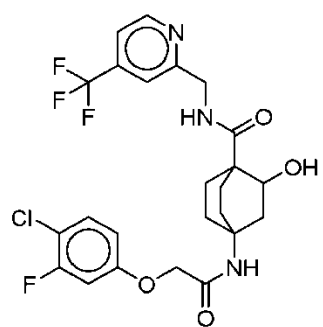
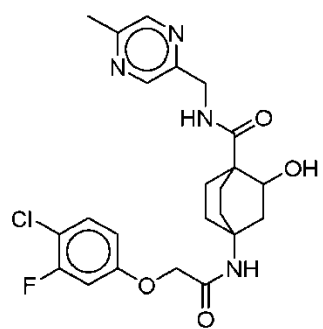
(b) el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

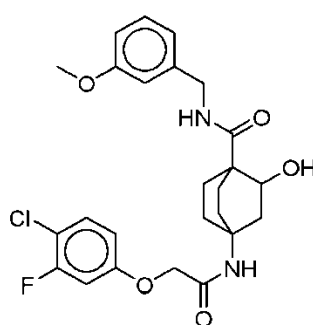
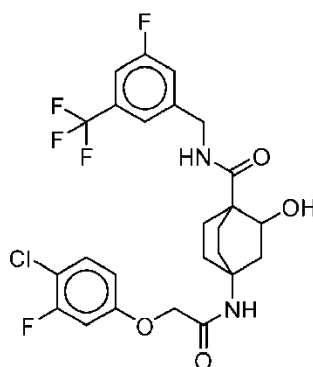
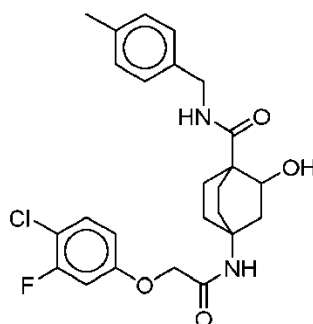
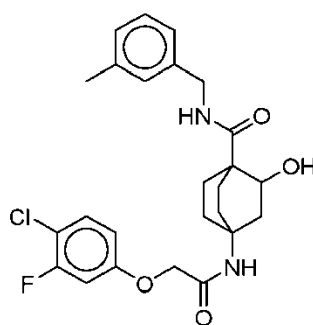
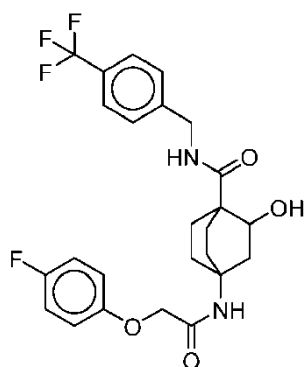


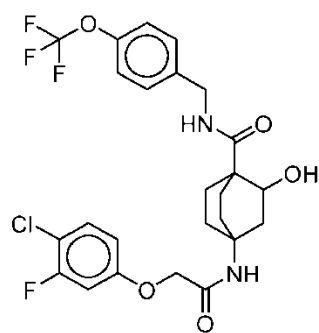
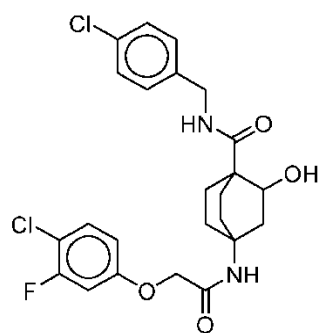
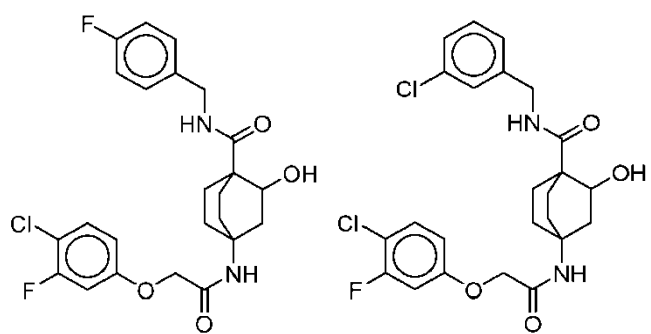
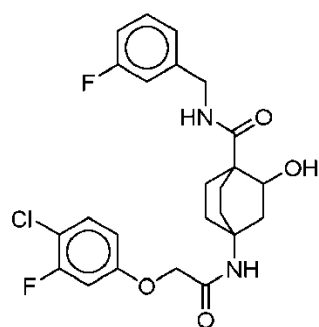
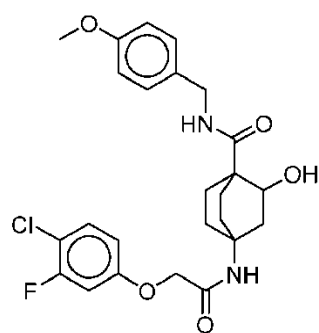


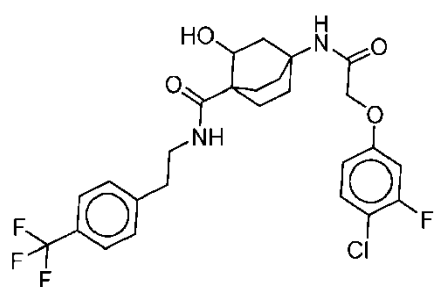
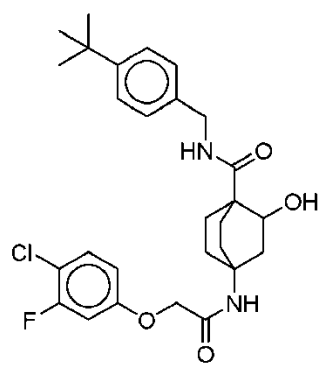
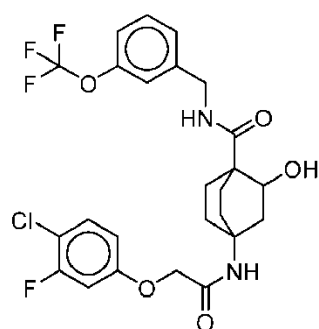
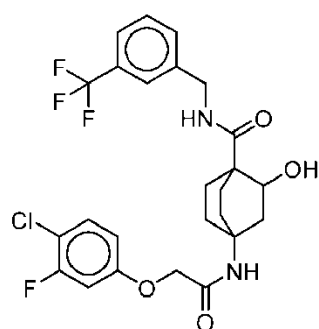
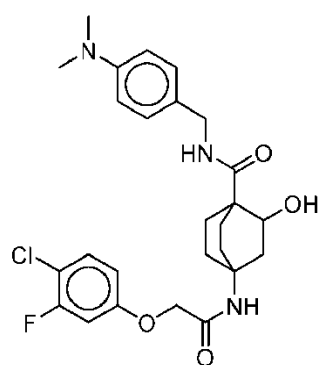


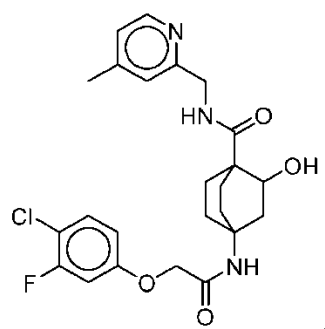
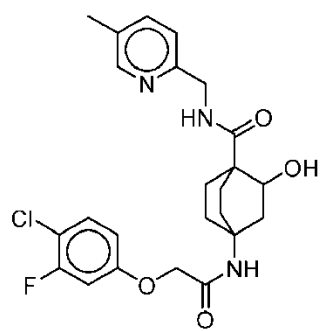
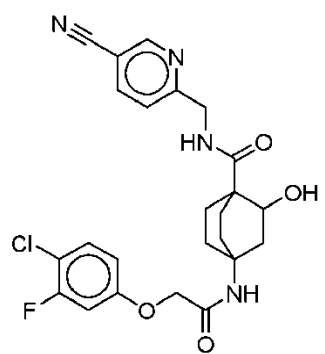
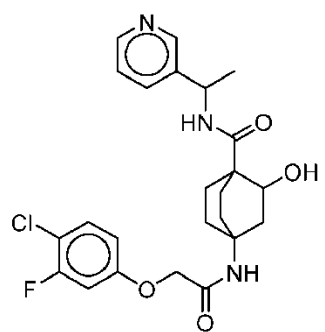
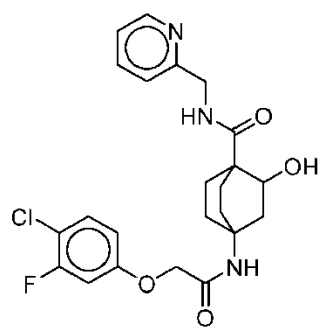


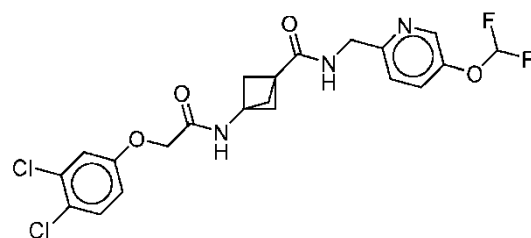
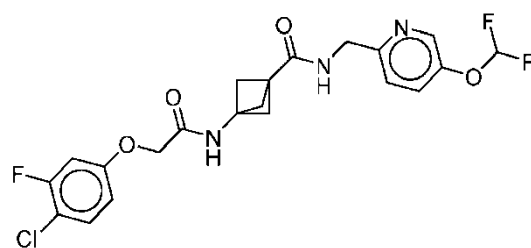
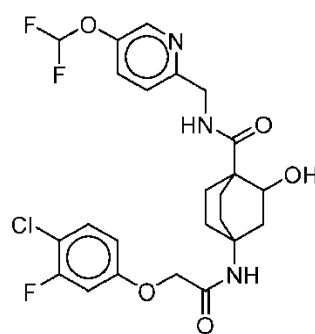
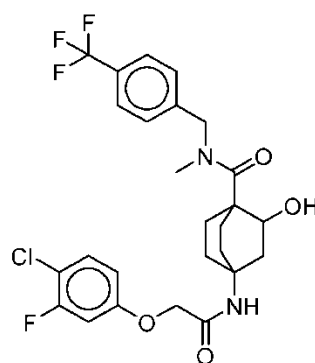
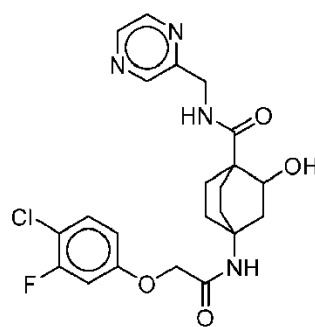


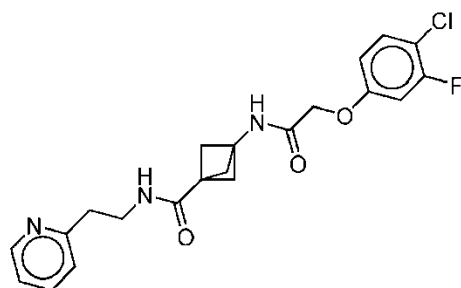
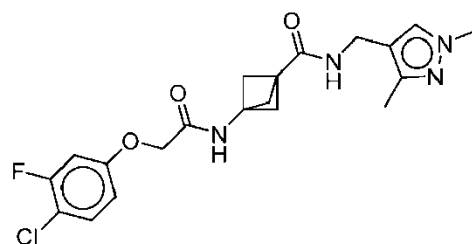
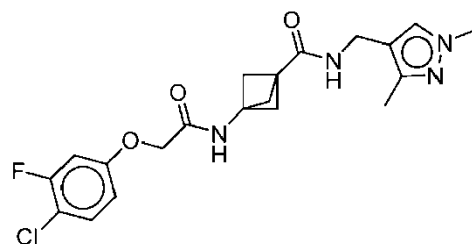
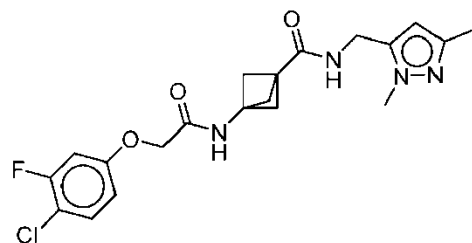
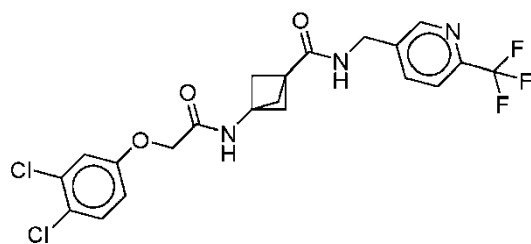
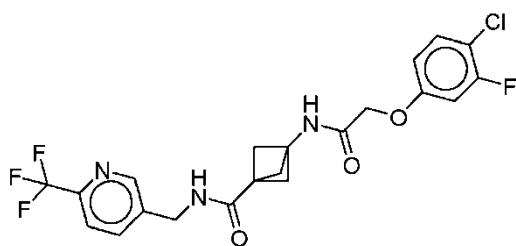


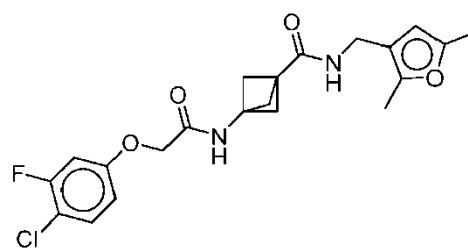
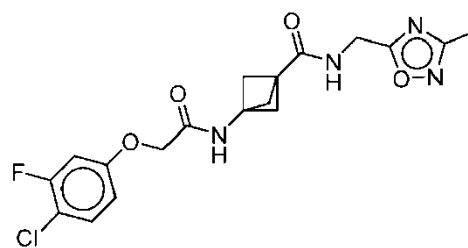
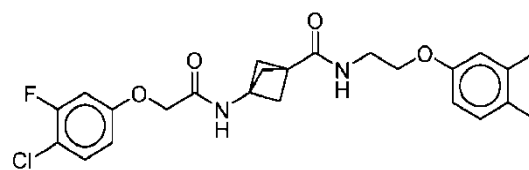
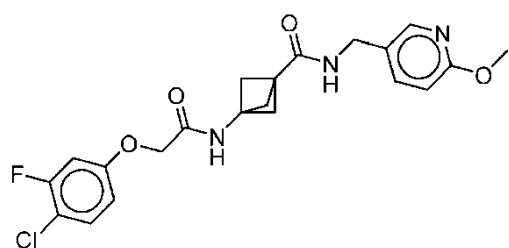
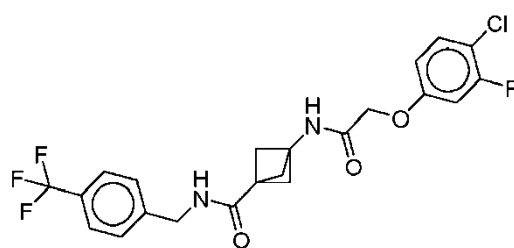
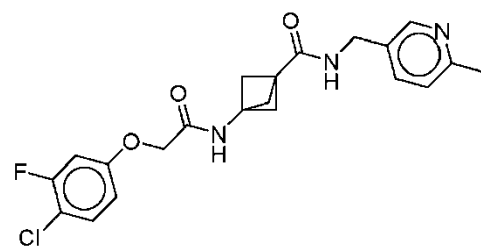
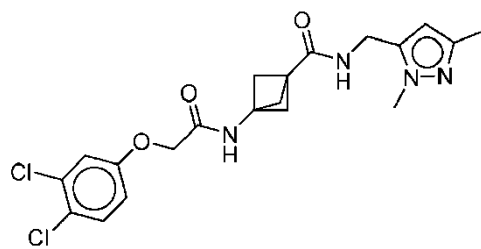


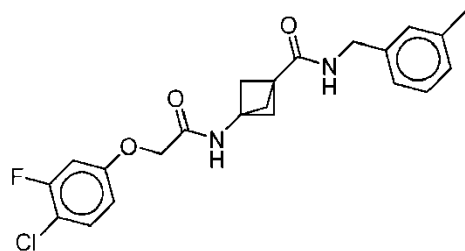
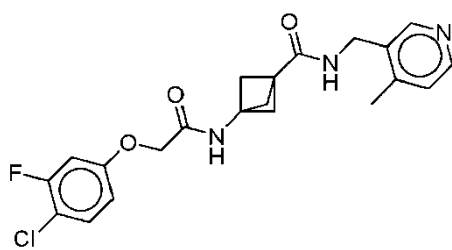
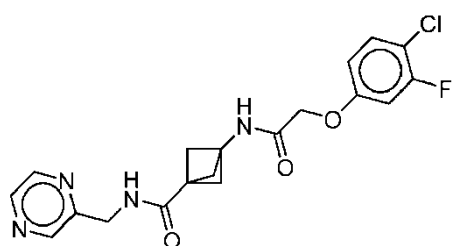
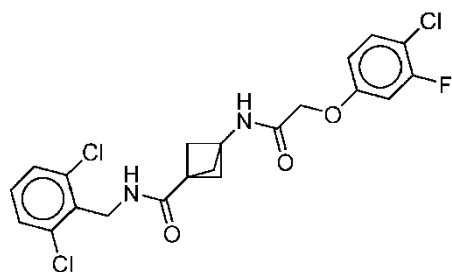
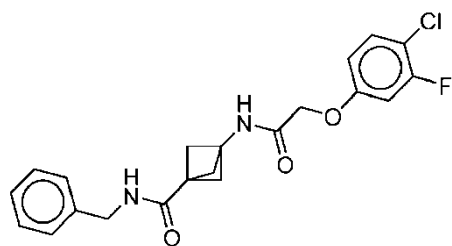
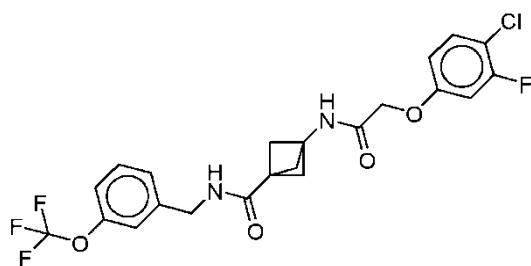


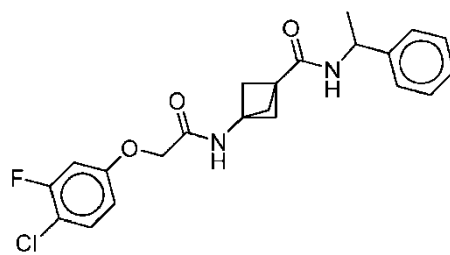
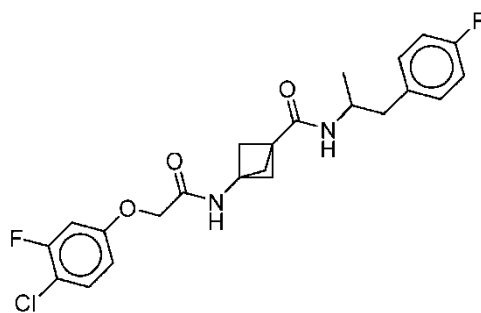
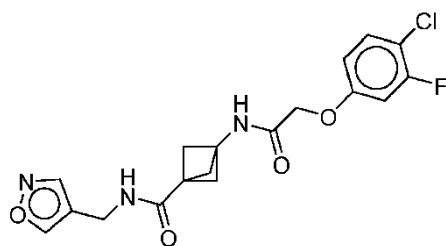
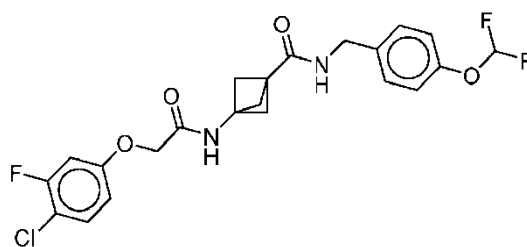
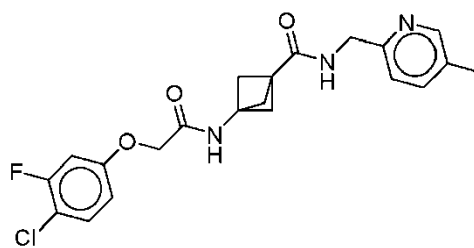
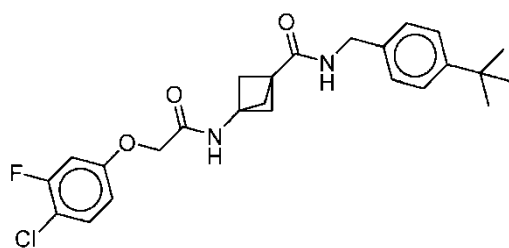


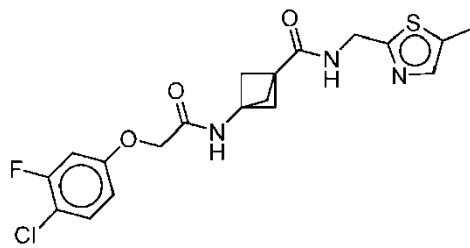
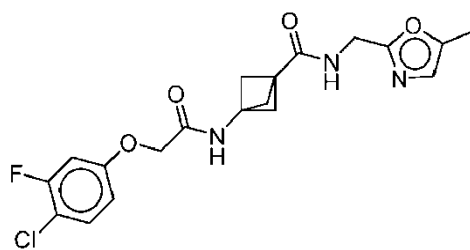
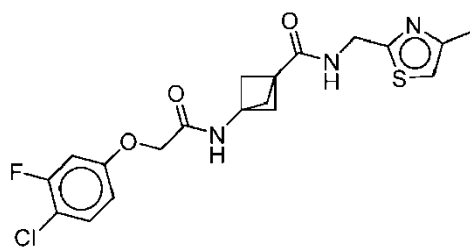
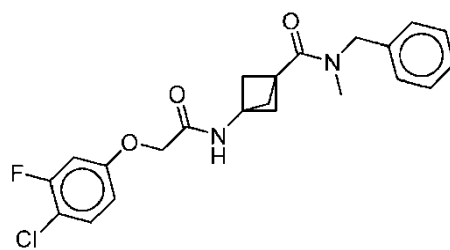
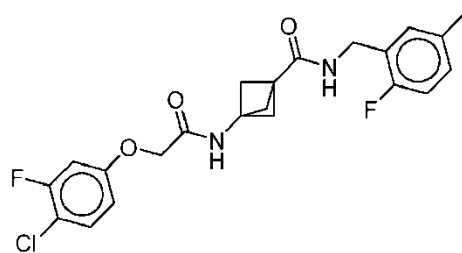
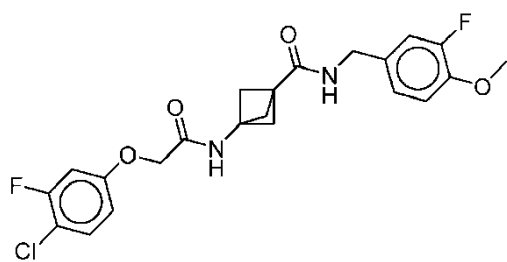


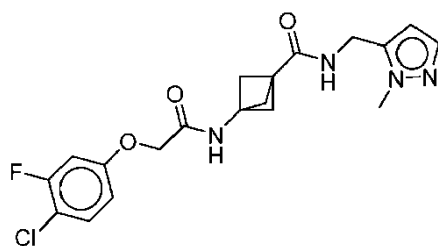
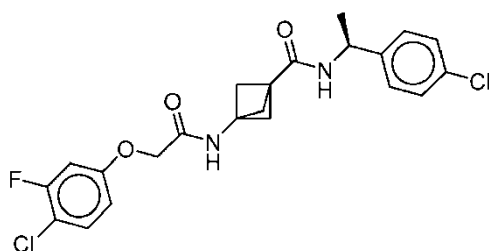
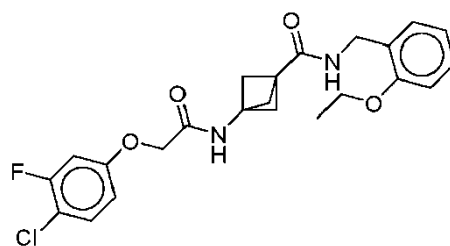
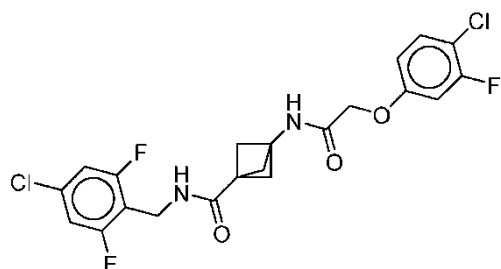
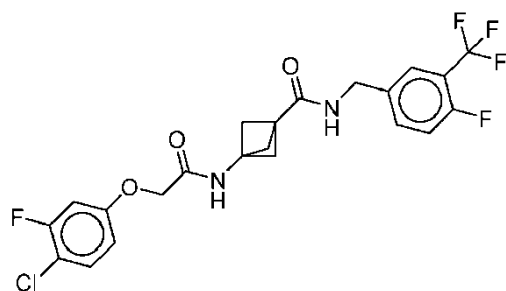
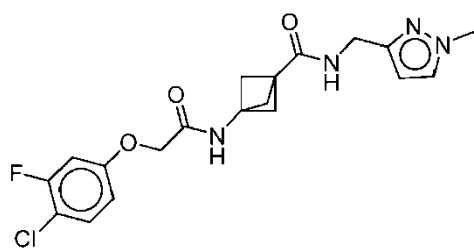


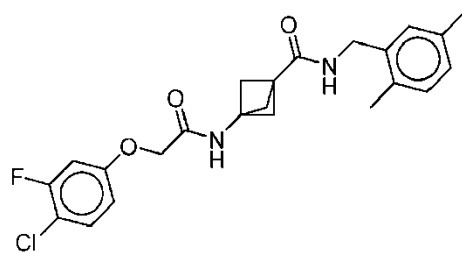
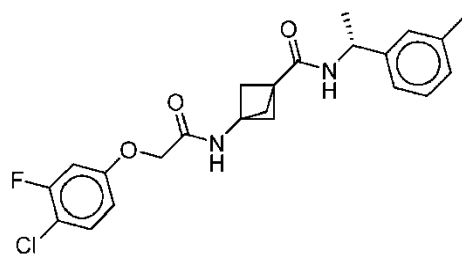
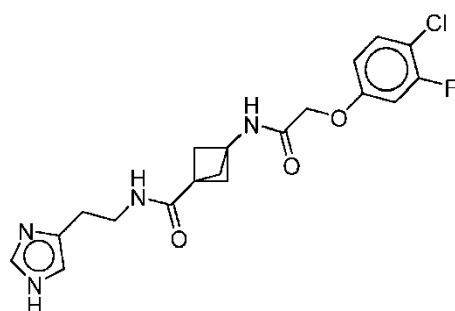
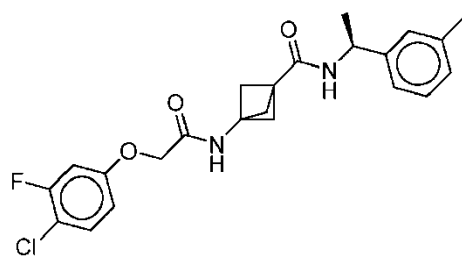
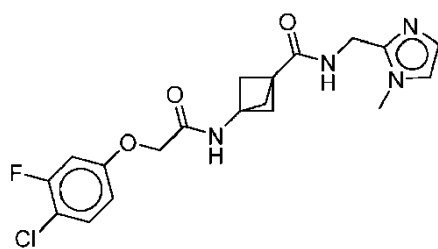
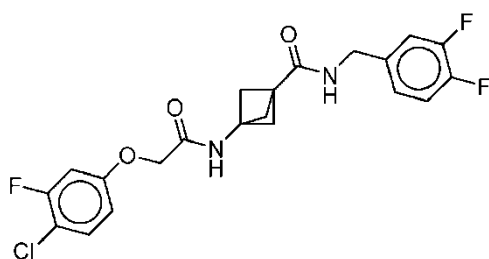


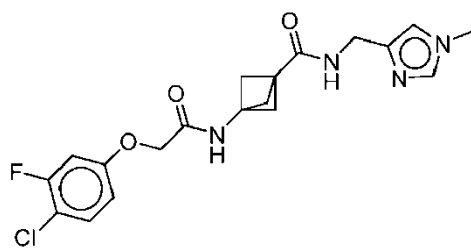
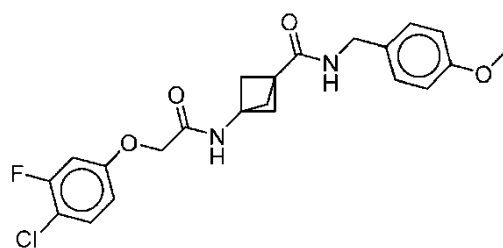
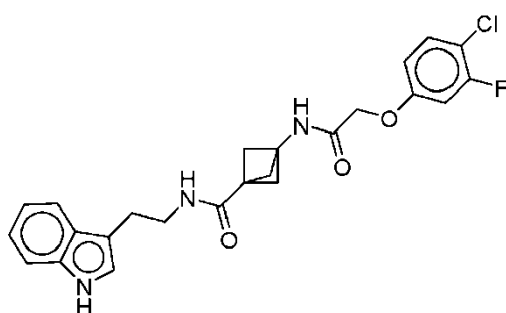
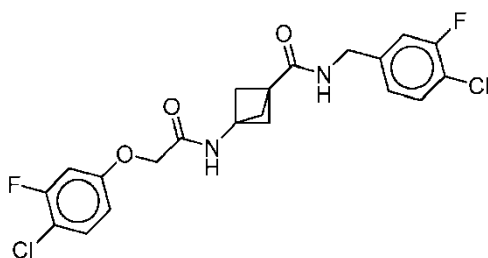
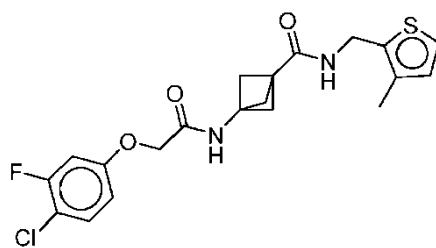
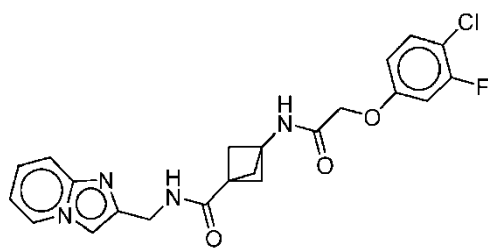


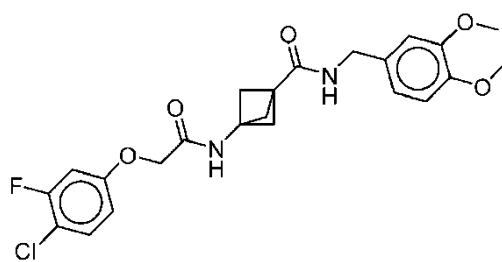
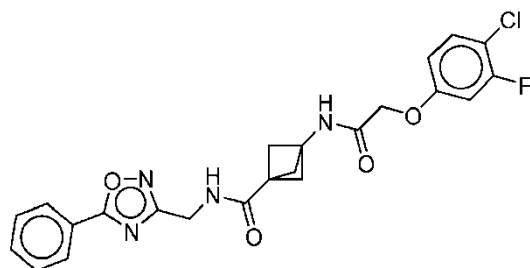
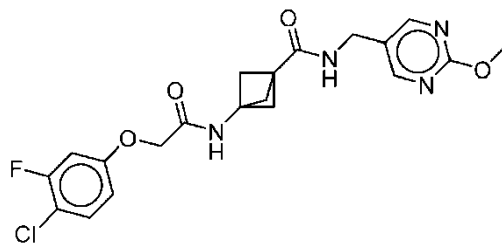
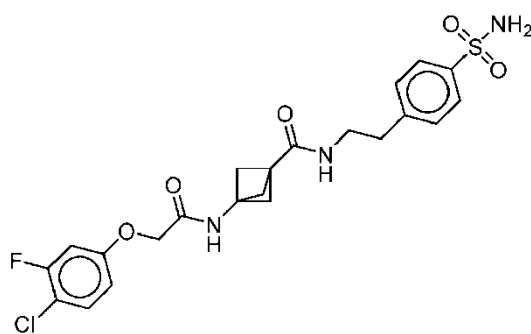
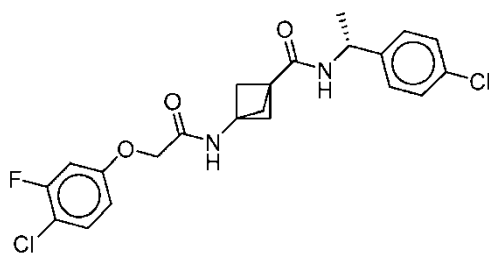
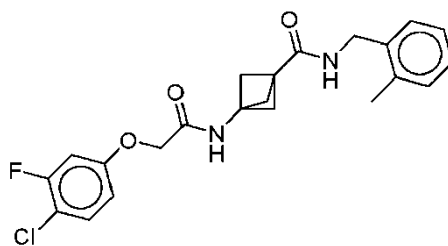


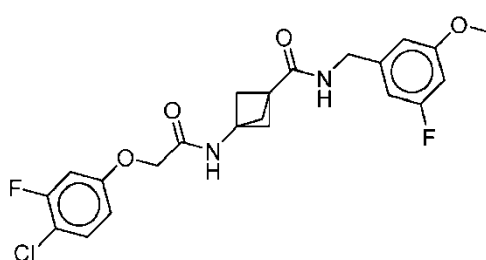
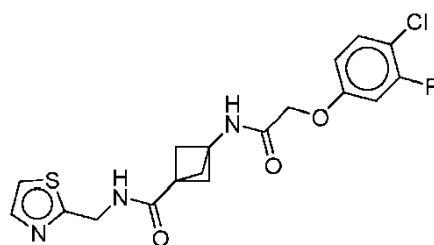
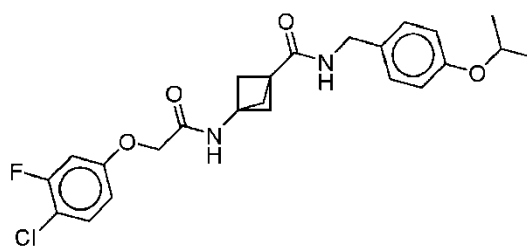
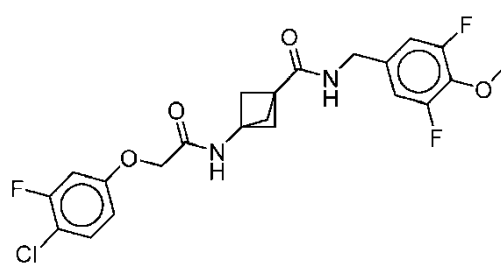
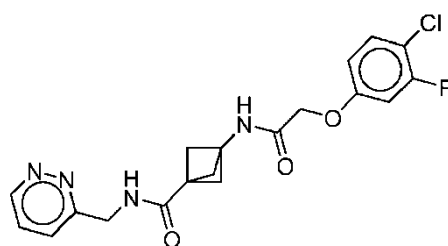
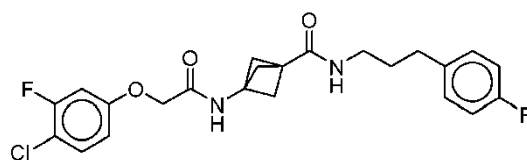
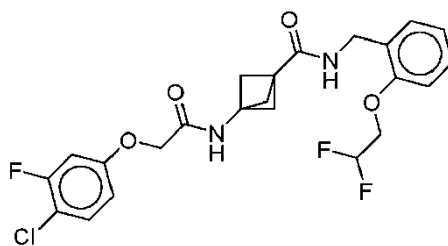


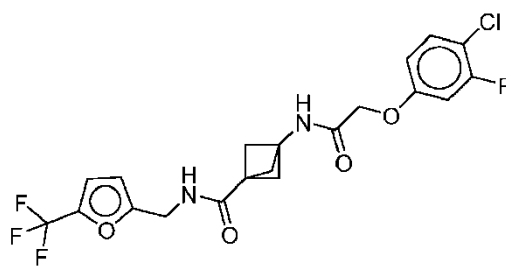
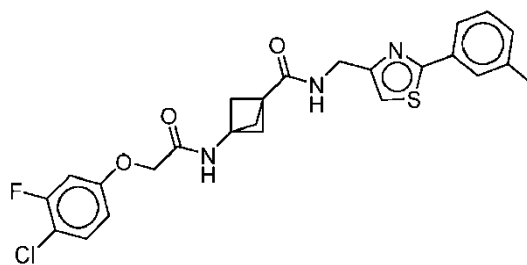
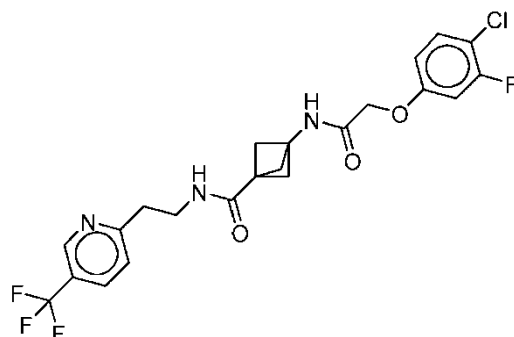
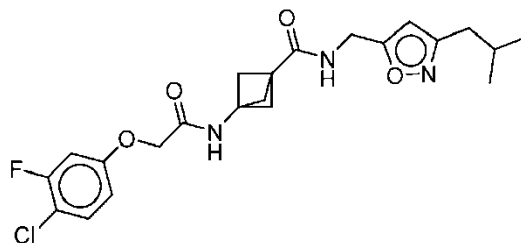
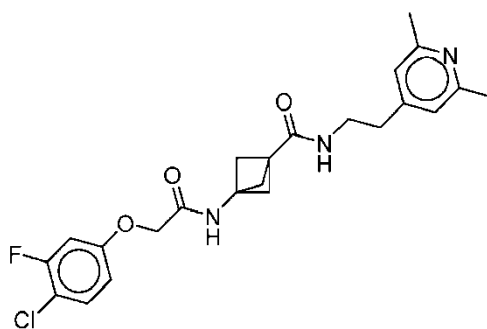
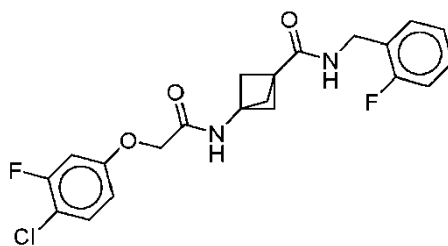


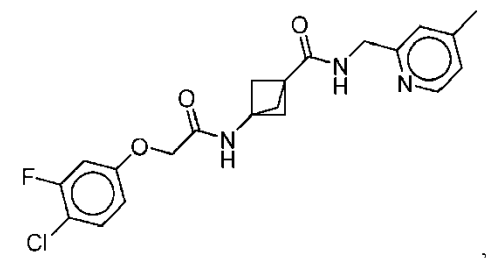
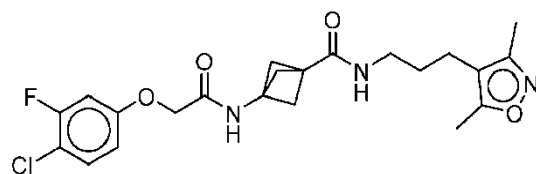
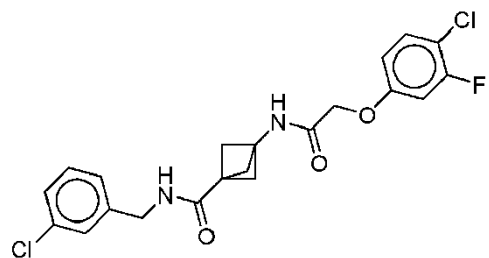
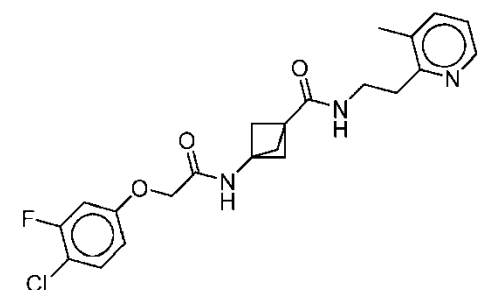
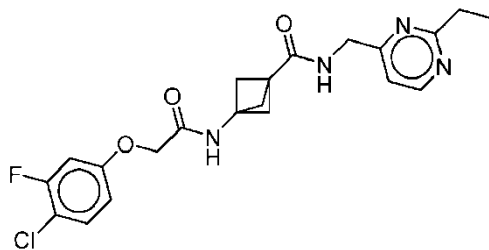
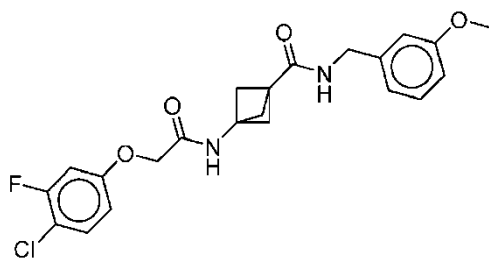


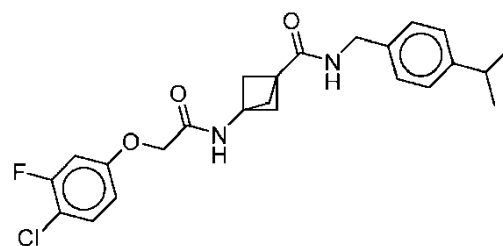
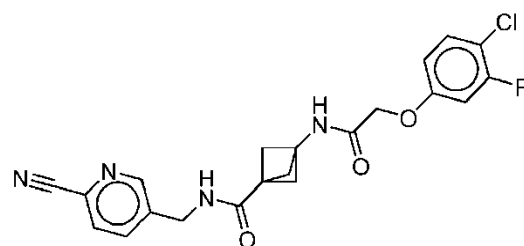
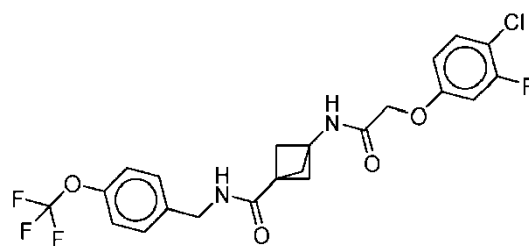
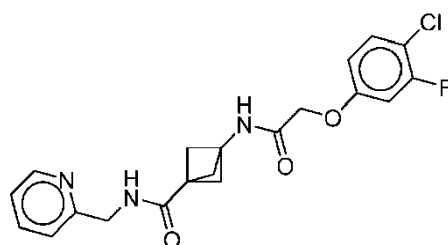
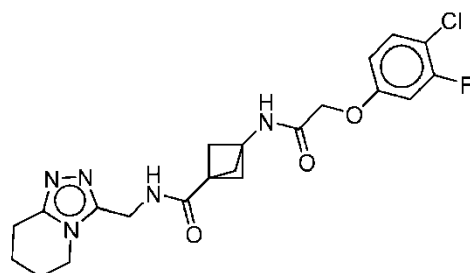
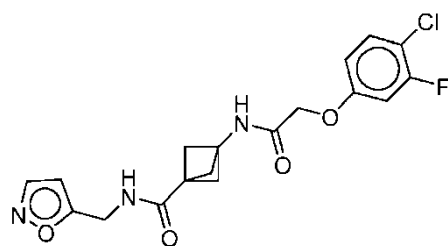


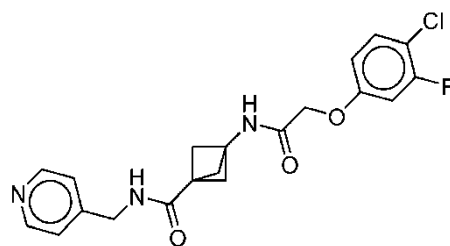
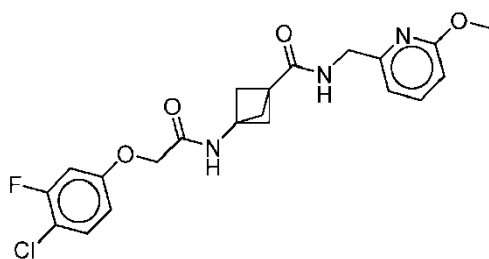
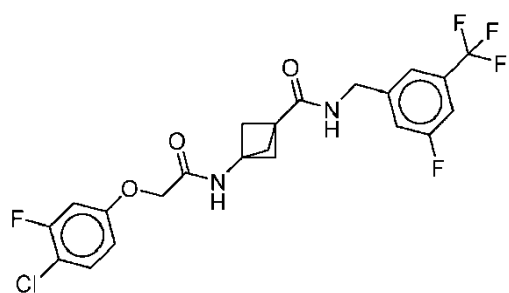
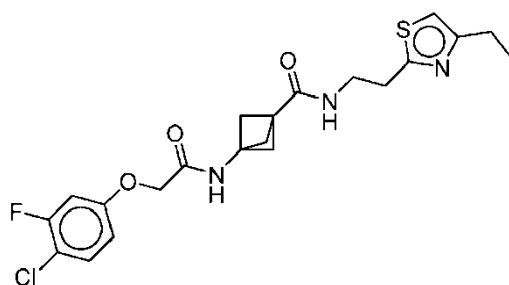
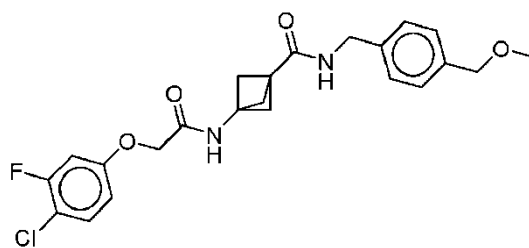
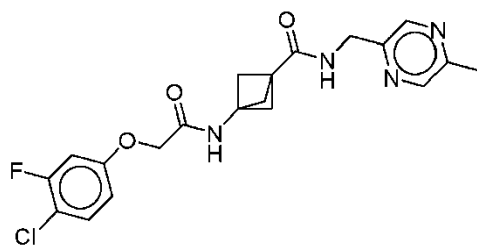


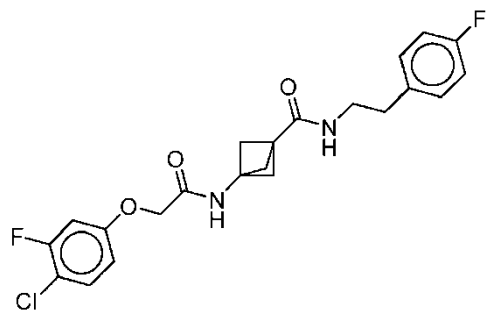
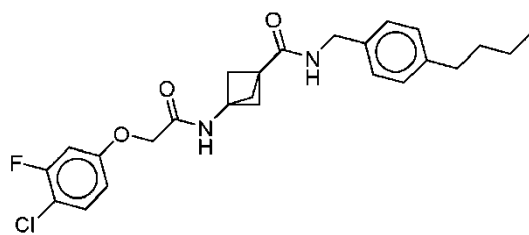
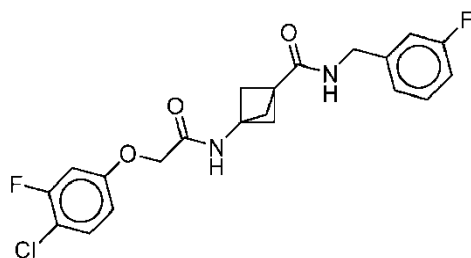
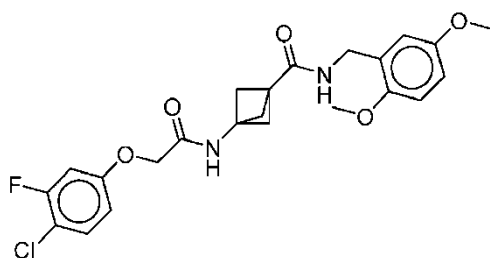
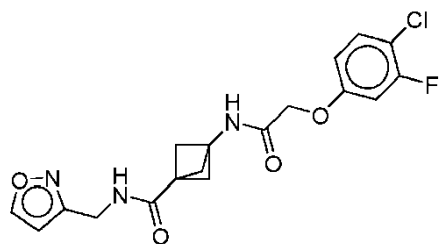
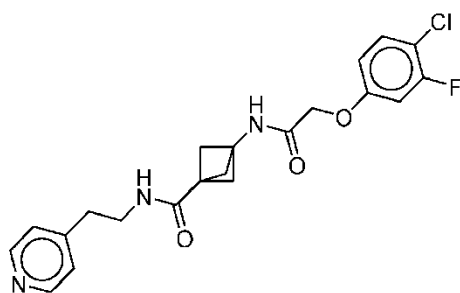


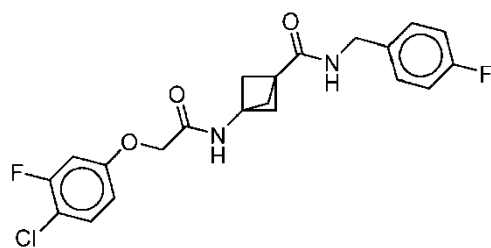
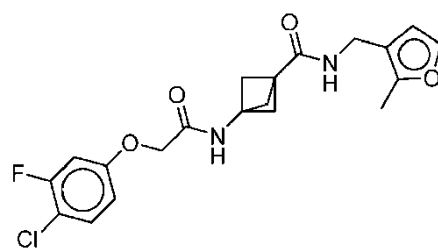
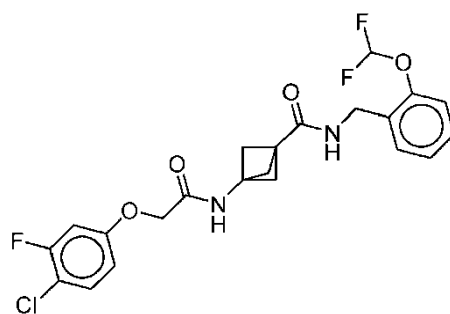
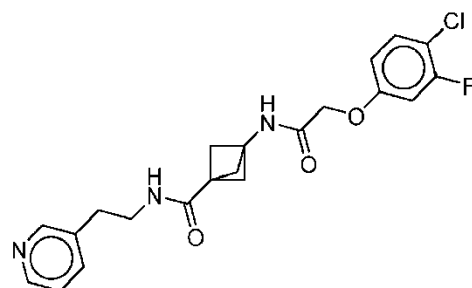
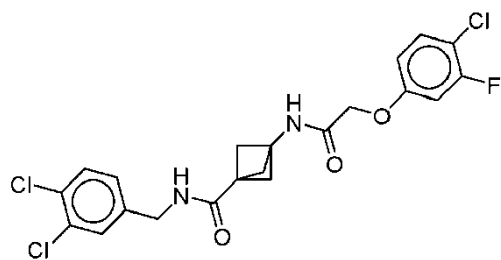
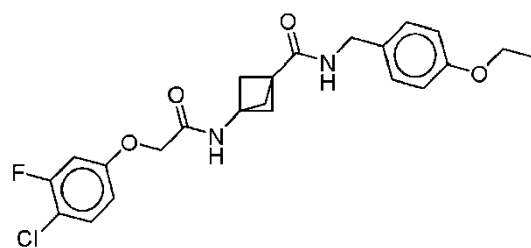


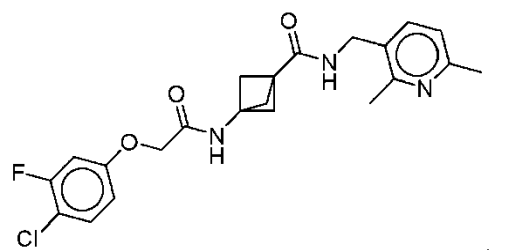
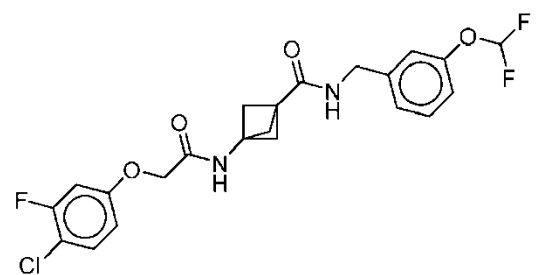
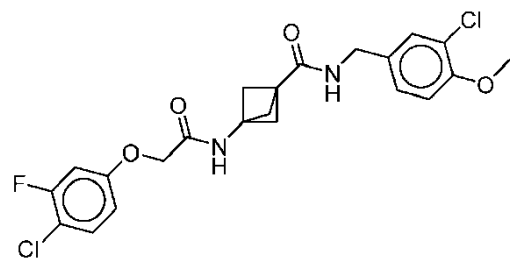
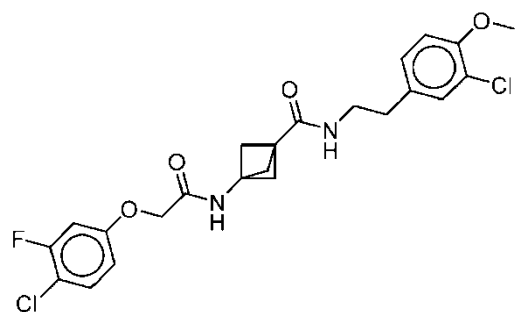
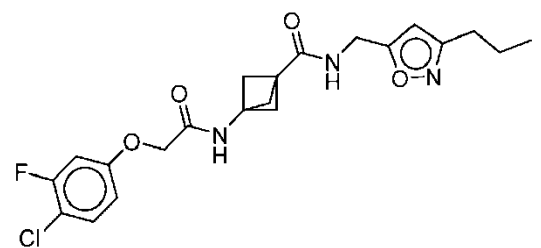
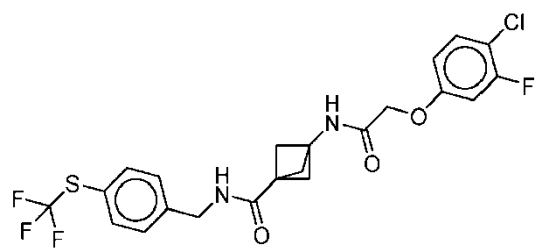


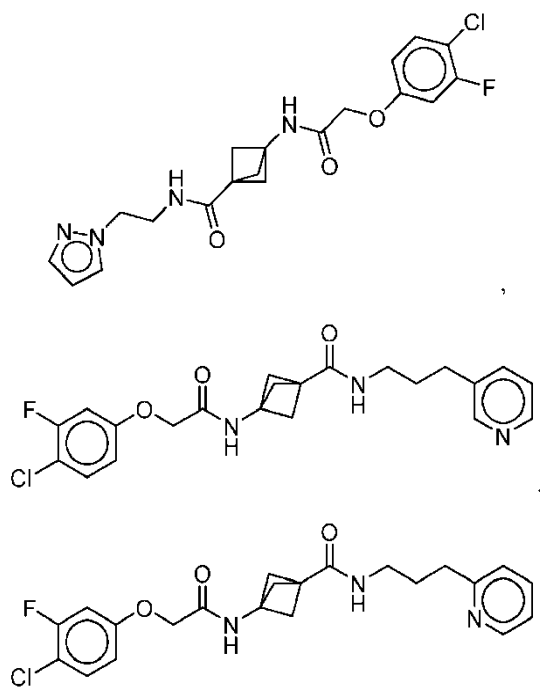






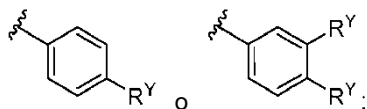




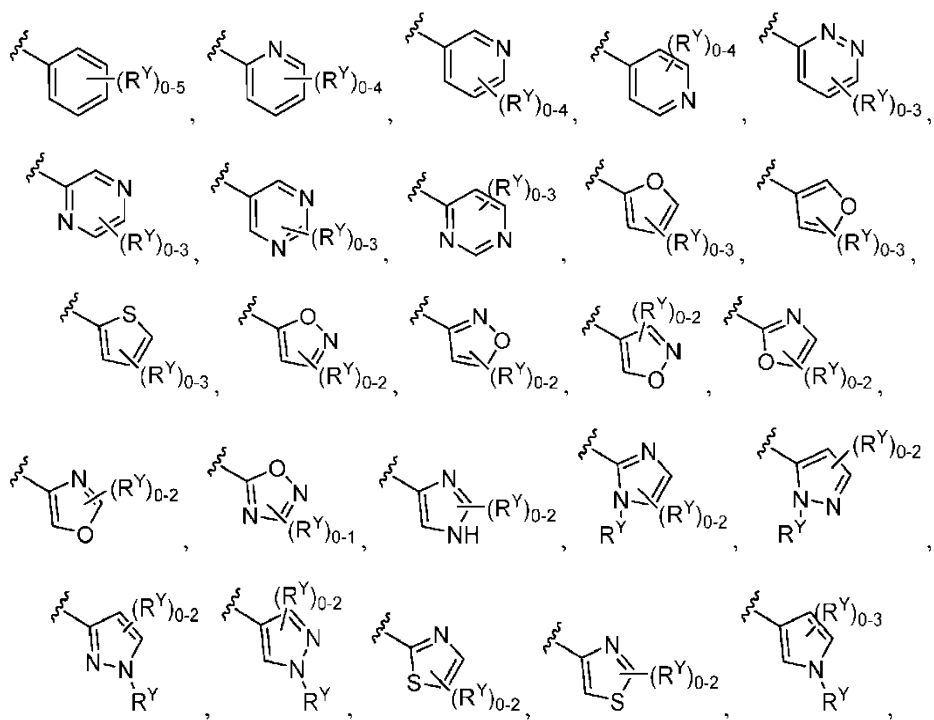


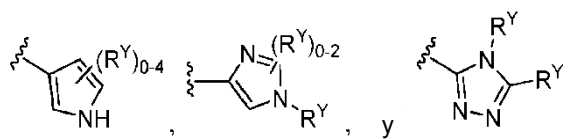
y una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es



y
W se selecciona del grupo que consiste en:





3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^Y es cloro, fluoro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, o $-\text{SCF}_3$.