

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 885 451**

(51) Int. Cl.:

C07D 295/195 (2006.01)
C07D 305/06 (2006.01)
C07D 305/08 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2015 PCT/US2015/028633**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15168465**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015 E 15786453 (9)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.06.2021 EP 3137447**

(54) Título: **Inhibidores del transporte de creatina y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

30.04.2014 US 201461986723 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2021

(73) Titular/es:

**INSPIRNA, INC. (100.0%)
310 East 67th Street, Suite 1-12
New York, NY 10065, US**

(72) Inventor/es:

**MARTINEZ, EDUARDO, J. y
TAVAZOIE, SOHAIL, F.**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 885 451 T3

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

DESCRIPCIÓN

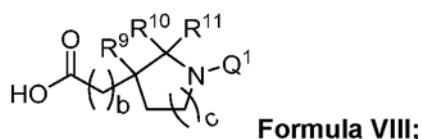
Inhibidores del transporte de creatina y usos de los mismos

5 Antecedentes de la invención

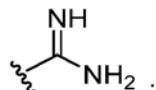
La creatina se sintetiza en el hígado y el riñón y se transporta por todo el cuerpo a tejidos con altas demandas de energía a través de un sistema de transporte activo. La creatina es usada por el cuerpo durante los momentos de mayor demanda de energía para volver a sintetizar rápidamente el ATP del ADP a través de la conversión anaeróbica de creatina fosforilada (fosfocreatina) en creatina en una reacción reversible de la enzima creatina quinasa. En momentos de bajas demandas de energía, puede utilizarse un exceso de ATP para convertir la creatina en fosfocreatina. La expresión aumentada de la creatina quinasa promueve la metástasis mejorando la supervivencia de las células cancerosas diseminadas en el hígado donde encuentran hipoxia hepática. La expresión aumentada de creatina quinasa da como resultado la producción de un exceso de fosfocreatina que puede usarse como un depósito energético para generar el ATP necesario para soportar la hipoxia hepática. La inhibición del sistema de fosfocreatina a través de la inhibición de la captación de creatina y/o la creatina quinasa en células cancerosas es por tanto un objetivo terapéutico para el tratamiento del cáncer y la metástasis. Fitch et al, Metabolism, Vol. 29, (7), 1980, 686 describe inhibidores de la acumulación de creatina y fosfocreatina en el músculo esquelético y el corazón.

20 Sumario de la invención

En un aspecto, la invención presenta un compuesto que tiene la estructura:

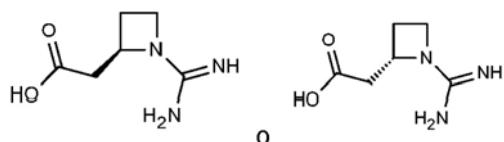


30 en donde b y c son cada uno, independientemente, 0 o 1; Q1 es



R⁹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido; R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; R¹¹ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En un aspecto, la invención presenta un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un método para tratar el cáncer.

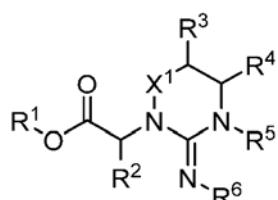
En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un método para ralentizar la propagación de un cáncer migratorio; preferiblemente en donde dicho método comprende la supresión de la colonización metastásica de dicho cáncer migratorio en el hígado.

60 En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un método para tratar el cáncer metastásico en un sujeto con necesidad de ello que comprende: (a) proporcionar a un sujeto al que se le ha identificado que tiene, o está en riesgo de tener, cáncer metastásico en base al nivel de expresión de miR-483-5p y/o miR-551a está por debajo de un valor de referencia predeterminado o el nivel de expresión de CKB y/o SLC6a8 está por encima de un valor de referencia predeterminado; y (b) administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una

composición farmacéutica de la invención.

Esta invención presenta compuestos que inhiben el transporte de creatina y/o creatina quinasa, composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la invención y métodos para utilizar esas composiciones para inhibir el transporte de creatina y/o creatina quinasa (por ejemplo, para el tratamiento del cáncer).

5 Por consiguiente, en un primer aspecto la divulgación presenta un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



Formula I

20 en donde X¹ está ausente, NH o CH₂; R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆; R², R³, y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y R⁵ y R⁶ son hidrógeno o NH₂;

25 en donde si R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno o R⁵ es NH₂ y R⁶ es hidrógeno, entonces R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunas realizaciones de la divulgación, R¹ es hidrógeno. En otras realizaciones de la divulgación, R³ y R⁴ son hidrógeno. En ciertas realizaciones de la divulgación, R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, o haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido como, trifluorometilo).

35 En algunas realizaciones de la divulgación, R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno y R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, o isobutilo).

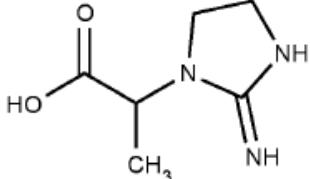
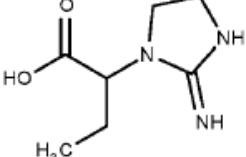
40 En otras realizaciones de la divulgación, R⁵ y R⁶ son ambos NH₂. En ciertas realizaciones de la divulgación, R² es hidrógeno. En algunas realizaciones de la divulgación, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo o isopropilo).

45 En ciertas realizaciones de la divulgación, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es NH₂. En algunas realizaciones de la divulgación, R² es hidrógeno. En otras realizaciones de la divulgación, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo o isopropilo).

50 En ciertas realizaciones de la divulgación, X¹ está ausente. En algunas realizaciones de la divulgación, X¹ es CH₂. En otras realizaciones de la divulgación, X¹ es NH₂.

En ciertas realizaciones de la divulgación, el compuesto es un compuesto de la Tabla 1 (por ejemplo, el compuesto 225, 229, 230, 234 o 235).

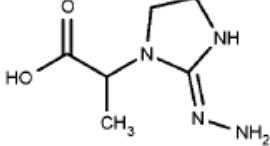
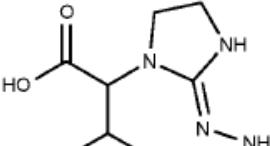
Tabla 1: Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
225		ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)propanoico
226		ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)butanoico

(continuación)

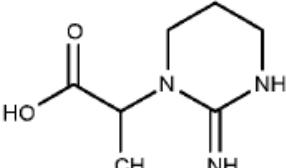
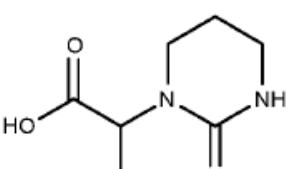
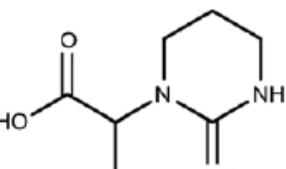
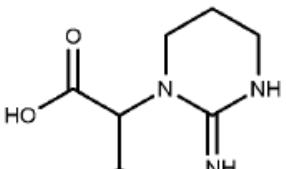
Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
227		ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)-3-metilbutanoico
228		ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)-3-metilpentanoico
229		ácido 2-[3-amino-2-hidrazinilidenoimidazolidin-1-il]acético
230		ácido 2-[3-amino-2-hidrazinilidenoimidazolidin-1-il]propanoico
231		ácido 2-[3-amino-2-hidrazinilidenoimidazolidin-1-il]-3-metilbutanoico
232		ácido 2-(3-amino-2-iminoimidazolidin-1-il)propanoico
233		ácido 2-(3-amino-2-iminoimidazolidin-1-il)-3-metilbutanoico
234		ácido 2-[2-hidrazinilidenoimidazolidin-1-il]acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
235		ácido 2-[2-hydrazinylideneimidazolidin-1-il]propanoico
236		ácido 2-[2-hydrazinylideneimidazolidin-1-il]-3-metilbutanoico

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto es un compuesto de la Tabla 2 (por ejemplo, el compuesto 237, 238, 241, 242, 244, 245, 247 o 248).

Tabla 2: Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
237		ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)propanoico
238		ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)butanoico
239		ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)-3-metilbutanoico
240		ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)-3-metilpentanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
241		ácido 2-[3-amino-2-hydrazinilideno-1,3-diazinan-1-il]acético
242		ácido 2-[3-amino-2-hydrazinilideno-1,3-diazinan-1-il] propionico
243		ácido 2-[3-amino-2-hydrazinilideno-1,3-diazinan-1-il]-3- metilbutanoico
244		ácido 2-(3-amino-2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético
245		ácido 2-(3-amino-2-imino-1,3-diazinan-1-il)propanoico
246		ácido 2-(3-amino-2-imino-1,3-diazinan-1-il)-3- metilbutanoico
247		ácido 2-[2-hydrazinilideno-1,3-diazinan-1-il]acético

(continuación)

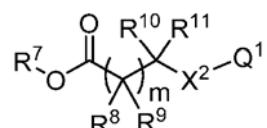
Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 10 15 20 25		ácido 2-[2-hidrazinilideno-1,3-diazinan-1-il]propanoico
249		ácido 2-[2-hidrazinilideno-1,3-diazinan-1-il]-3- metilbutanoico

En otras realizaciones de la divulgación, el compuesto es un compuesto de la Tabla 3 (por ejemplo, compuesto 250 o 251).

Tabla 3. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
30 35 40 45 50 55 60 65		ácido 2-(3-imino-1,2,4-triazinan-2-il)acético ácido 2-(3-imino-1,2,4-triazinan-2-il)propanoico ácido 2-(3-imino-1,2,4-triazinan-2-il)-3-metilbutanoico

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II:



Fórmula II

en donde Q¹ es amidino opcionalmente sustituido o 2-piridilo opcionalmente sustituido;

X² es S o NR¹²; m es 0 o 1;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R⁸ o R⁹ pueden combinarse con R¹⁰ o R¹¹ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido o con R¹² para formar un heterociclo C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹⁰ o R¹¹ pueden combinarse con R⁸ o R⁹ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹² puede combinarse con R⁸ o R⁹ para formar un heterociclo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, y

en donde si R⁹ es halo, entonces R⁸ es halo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de la divulgación, si Q¹ es 2-piridilo opcionalmente sustituido, entonces R¹² es hidrógeno.

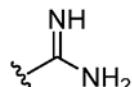
En algunas realizaciones de la divulgación, R⁷ es hidrógeno. En otras realizaciones de la divulgación, m es 1. En ciertas realizaciones de la divulgación, R⁹ es hidrógeno, deuterio, o halo (por ejemplo, fluoro). En algunas realizaciones de la divulgación, R¹¹ es hidrógeno o deuterio.

En otras realizaciones de la divulgación, R⁸ y R¹⁰ se combinan para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo). En ciertas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ son deuterio. En otras realizaciones de la divulgación, R⁸ y R⁹ son deuterio. En algunas realizaciones de la divulgación, tanto R⁸ como R⁹ son halo (por ejemplo, fluoro).

En otras realizaciones de la divulgación, R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, como trifluorometilo).

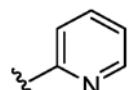
En ciertas realizaciones de la divulgación, R⁸ es NH₂. En algunas realizaciones de la divulgación, R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

En otras realizaciones de la divulgación, Q¹ es amidino opcionalmente sustituido (por ejemplo,



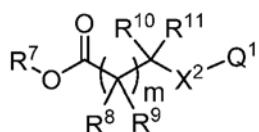
). En ciertas realizaciones de la divulgación, X² es NR¹². En algunas realizaciones de la divulgación, R⁸ y R¹² se combinan para formar un heterociclo C₃-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, azetidina). En otras realizaciones de la divulgación, R¹² es hidrógeno. En ciertas realizaciones, X² es S.

En algunas realizaciones de la divulgación, Q¹ es 2-piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo,



). En otras realizaciones de la divulgación, X² es NR¹² y R¹² es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto tiene la estructura de Fórmula II:



Formula II

en donde que Q¹ es amidino opcionalmente sustituido o 2-piridilo opcionalmente sustituido;

X² es S o NR¹²; m es 1 o 2;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁸ y R⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆

opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹⁰ o R¹¹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido;

5 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o R¹⁰ y R¹¹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R⁸ o R⁹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido;

10 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹² se combina con R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido, en donde si Q¹ es 2-piridilo opcionalmente sustituido y R⁸ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, halo o hidroxilo, entonces por lo menos uno de R¹⁰ y R¹¹ son independientemente deuterio, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o R¹⁰ y R¹¹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R⁹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido;

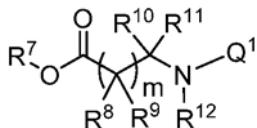
15 20 en donde si Q¹ es 2-piridilo opcionalmente sustituido y R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, entonces por lo menos uno de R⁸ y R⁹ son independientemente deuterio, hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁸ y R⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹¹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido;

25 25 en donde si m es 1 y R⁸ es hidrógeno, fluoro, hidroxilo o metilo, entonces por lo menos uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno; en donde si m es 1 y R¹⁰ es metilo, entonces por lo menos uno de R⁸, R⁹ y R¹¹ no es hidrógeno; en donde si m es 1 y R⁸ es NH₂ y R¹⁰ es hidrógeno, metilo o -CH₂CH₂OH entonces por lo menos uno de R⁹ o R¹¹ no es hidrógeno;

30 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de la divulgación, si Q¹ es 2-piridilo opcionalmente sustituido, entonces R¹² es hidrógeno,

35 En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto que tiene la estructura de Fórmula V:



Formula V

40 45 en donde Q¹ es amidino opcionalmente sustituido o 2-piridilo opcionalmente sustituido; m es 1 o 2; R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁸ y R⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹⁰ o R¹¹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido;

45 50 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o R¹⁰ y R¹¹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R⁸ o R⁹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₄ opcionalmente sustituido;

55 60 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹² se combina con R⁸ o R⁹ con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido, o R¹² se combina con R¹⁰ o R¹¹ con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; en donde si m es 1 y R⁸ es hidrógeno, halo, hidroxilo o metilo, entonces por lo menos uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno; en donde si m es 1 y R⁸ es NH₂ y R¹⁰ es hidrógeno, metilo o -CH₂CH₂OH entonces por lo menos uno de R⁹ o R¹¹

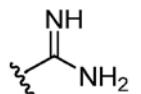
no es hidrógeno;

en donde si m es 1, R⁸ es halo y R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, entonces por lo menos uno de R⁹ y R¹⁰ no es hidrógeno;

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

R⁷ es hidrógeno. Q¹ es

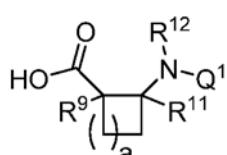
10



15 En algunas realizaciones, de la divulgación, Q¹ es 2-piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo).

En algunas realizaciones de la divulgación, R⁸ se combina con R¹⁰ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto tiene la estructura de Fórmula VI:

20



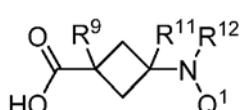
25

Formula VI

30 en donde a es 0 o 1.

35 En otras realizaciones de la divulgación, el compuesto tiene la estructura de Fórmula VII:

35



40

Formula VII

45 En algunas realizaciones de la divulgación, R⁹ es hidrógeno, hidroxilo o NH₂. En otras realizaciones de la divulgación, R¹¹ es hidrógeno.

50 En algunas realizaciones de la divulgación, m es 1 y R¹⁰ es deuterio, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹⁰ y R¹¹ se combinan con los átomos al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido.

55 En otras realizaciones de la divulgación, R¹⁰ es deuterio. En algunas realizaciones de la divulgación, R¹¹ es deuterio. En otras realizaciones de la divulgación, R⁸ y R⁹ son ambos deuterio. En algunas realizaciones de la divulgación, R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones de la divulgación, R¹⁰ es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, -CD₃, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH=CH₂, o -C=CH. En algunas realizaciones de la divulgación, R¹¹ es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones de la divulgación, R⁸ es hidrógeno. En algunas realizaciones de la divulgación, R⁹ es hidrógeno, NH₂ o metilo. En otras realizaciones de la divulgación, R¹⁰ y R¹¹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido como ciclopropilo o ciclobutilo). En algunas realizaciones de la divulgación, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno.

60 En otras realizaciones de la divulgación, R⁸ es halo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁸ y R⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la divulgación, R⁸ es halo (por ejemplo, fluoro). En otras realizaciones de la divulgación, R⁹ es halo (por ejemplo, fluoro). En algunas realizaciones de la divulgación, R⁸ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo). En otras realizaciones, R⁹ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido (por ejemplo,

metilo). En algunas realizaciones de la divulgación, R⁸ y R⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido como ciclopropilo o ciclobutilo). En algunas realizaciones de la divulgación, R¹⁰ y R¹¹ son ambos hidrógeno.

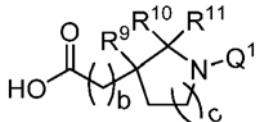
5

En ciertas realizaciones de la divulgación de los compuestos de Fórmula V, R¹² es hidrógeno.

R¹² se combina con R⁸ con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterociclo C₄-C₅ opcionalmente sustituido).

10

El compuesto tiene la estructura de Fórmula VIII:



Formula VIII

20

en donde b y c son cada uno, independientemente, 0 o 1.

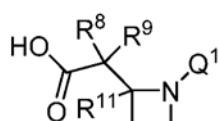
R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo). R¹¹ es hidrógeno. R⁹ es hidrógeno, halo (por ejemplo, fluoro), hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

25

En otras realizaciones de la divulgación, R¹² se combina con R¹⁰ con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₄ opcionalmente sustituido.

30

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto tiene la estructura de Fórmula IX:

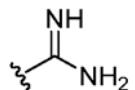


Formula IX

En algunas realizaciones de la divulgación, R¹¹ es hidrógeno. En otras realizaciones de la divulgación, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno.

40

En los compuestos de Fórmula V, Q¹ es



En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula II o Fórmula V es cualquiera de los compuestos 253-262 o 327-385 en la Tabla 4. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es cualquiera de los compuestos 258, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 376, 377, 378, o 385.

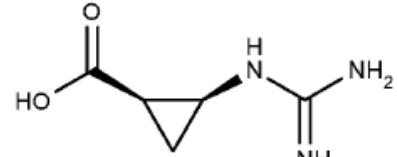
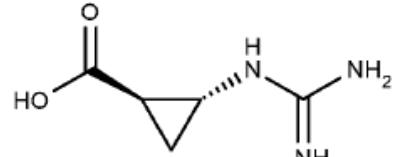
En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula II o Fórmula V es cualquiera de los compuestos 263-274 o 386-436 en la Tabla 5.

55

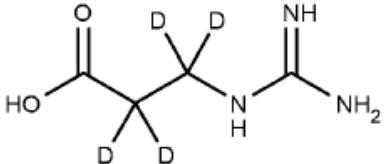
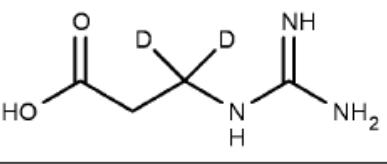
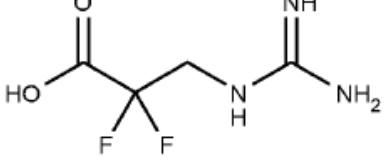
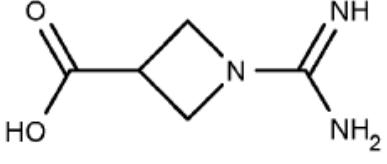
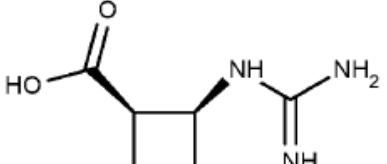
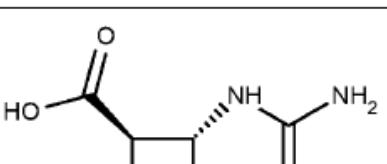
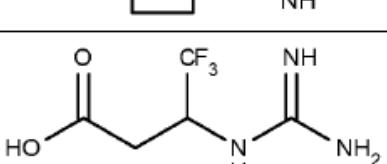
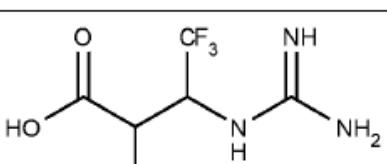
En otro aspecto, la invención presenta un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 258, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 376, 377, 378, o 385 en la Tabla 4. En otro aspecto la divulgación presenta un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 253-262 y 327-385 en la Tabla 4. En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto es cualquiera de los compuestos 258, 327-338, 340, 343-348, 351-352, 366-367, 369-370, 372-375 y 379-385 en la Tabla 4.

60

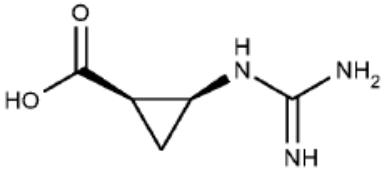
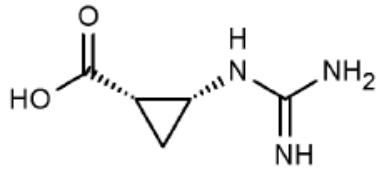
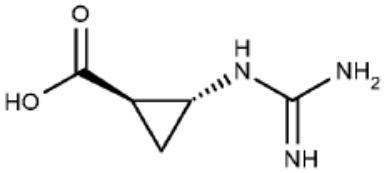
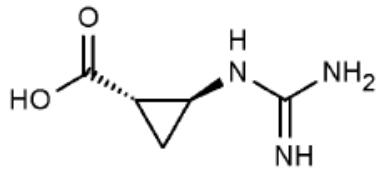
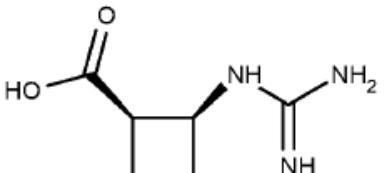
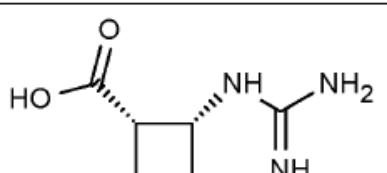
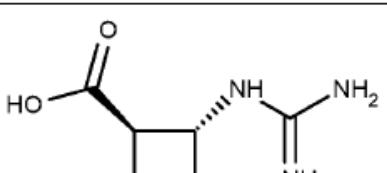
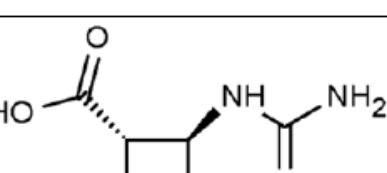
Tabla 4. Inhibidores del sistema de fosfocreatina seleccionados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
253		ácido <i>cis</i> -2-carbamimidamidociclopropano-1-carboxílico
254		ácido <i>trans</i> -2-carbamimidamidociclopropano-1-carboxílico

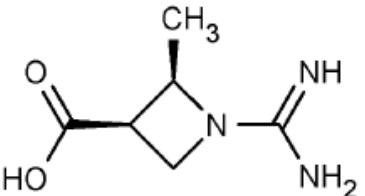
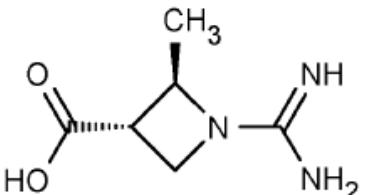
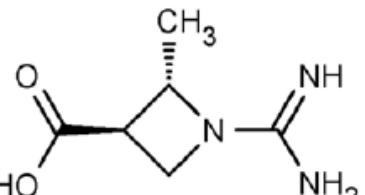
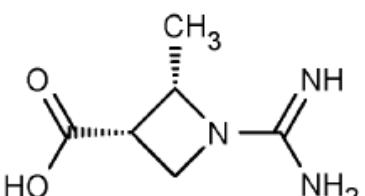
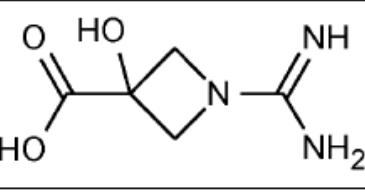
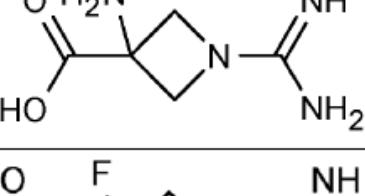
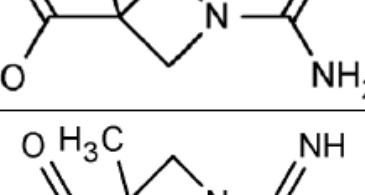
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
255		ácido 3-carbamimidamido(² H)propanoico
256		ácido 3-carbamimidamido(3,3- ² H ₂)propanoico
257		ácido 3-carbamimidamido-2,2-difluoropropanoico
258 (compuesto de la invención)		ácido 1-carbamimidoilazetidina-3-carboxílico
259		ácido <i>cis</i> -2-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico
260		ácido <i>trans</i> -2-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico
261		ácido 3-guanidino-4,4,4-trifluorobutanoico
262		ácido 2-amino-3-guanidino-4,4,4-trifluorobutanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 327		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-carbamimidamidociclopropano-1-carboxílico
10 328		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-carbamimidamidociclopropano-1-carboxílico
15 329		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-carbamimidamidociclopropano-1-carboxílico
20 330		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-carbamimidamidociclopropano-1-carboxílico
25 331		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico
30 332		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico
35 333		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico
40 334		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 335 (compuesto de la invención)		ácido (2R,3R)-1-carbamimidoyl-2-metilazetidina-3- carboxílico
10 336 (compuesto de la invención)		ácido (2R,3S)-1-carbamimidoyl-2-metilazetidina-3- carboxílico
15 337 (compuesto de la invención)		ácido (2S,3R)-1-carbamimidoyl-2-metilazetidina-3- carboxílico
20 338 (compuesto de la invención)		ácido (2S,3S)-1-carbamimidoyl-2-metilazetidina-3- carboxílico
25 339 (compuesto de la invención)		ácido 1-carbamimidoyl-3-hidroxiazetidina-3- carboxílico
30 340 (compuesto de la invención)		ácido 3-amino-1-carbamimidoylazetidina-3-carboxílico
35 341 (compuesto de la invención)		ácido 1-carbamimidoyl-3-fluoroazetidina-3-carboxílico
40 342 (compuesto de la invención)		ácido 1-carbamimidoyl-3-metilazetidina-3- carboxílico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 343		ácido (S)-3-guanidino-4,4,4-trifluorobutanoico
10 344		ácido (R)-3-guanidino-4,4,4-trifluorobutanoico
15 345		ácido (2S,3S)-2-amino-3-carbamimidamido-4,4,4-trifluorobutanoico
20 346		ácido (2S,3R)-2-amino-3-carbamimidamido-4,4,4-trifluorobutanoico
25 347		ácido (2R,3R)-2-amino-3-carbamimidamido-4,4,4-trifluorobutanoico
30 348		ácido (2R,3S)-2-amino-3-carbamimidamido-4,4,4-trifluorobutanoico
35 349		ácido (3R)-3-carbamimidamido(4,4,4-2H3)butanoico
40 350		ácido (3S)-3-carbamimidamido(4,4,4-2H3)butanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 351		ácido (3 <i>S</i>)-3-carbamimidamido-4,4-difluorobutanoico
10 352		ácido (3 <i>R</i>)-3-carbamimidamido-4,4-difluorobutanoico
15 353		ácido 3-carbamimidamido-4-fluorobutanoico
20 354		ácido (3 <i>S</i>)-3-carbamimidamidopent-4-enoico
25 355		ácido (3 <i>R</i>)-3-carbamimidamidopent-4-enoico
30 356		ácido (3 <i>S</i>)-3-carbamimidamidopent-4-inoico
35 357		ácido (3 <i>R</i>)-3-carbamimidamidopent-4-inoico
40 358		ácido 3-carbamimidamidopentanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 359		ácido (3 <i>R</i>)-3-carbamimidamidopentanoico
10 360		ácido (3 <i>S</i>)-3-carbamimidamidopentanoico
15 361		ácido (3 <i>R</i>)-3-carbamimidamidohexanoico
20 362		ácido (3 <i>S</i>)-3-carbamimidamidohexanoico
25 363		ácido 3-carbamimidamido-4-metilpentanoico
30 364		ácido (3 <i>S</i>)-3-carbamimidamido-4-metilpentanoico
35 365		ácido (3 <i>R</i>)-3-carbamimidamido-4-metilpentanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 366		ácido 3-carbamimidamido-2,2-dimetilpropanoico
10 367		ácido 1-(carbamimidamidometil)ciclopropano-1-carboxílico
15 368		ácido 1-(carbamimidamidometil)ciclobutano-1-carboxílico
20 369		ácido 3-carbamimidamido-3-metilbutanoico
25 370		ácido 2-(1-carbamimidamidociclopropil)acético
30 371		ácido 2-(1-carbamimidamidociclobutil)acético
35 372		ácido (2R,3R)-3-carbamimidamido-2-metilbutanoico
40 373		ácido (2S,3R)-3-carbamimidamido-2-metilbutanoico
45 50 55 60		

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 374		ácido (2R,3S)-3-carbamimidamido-2-metilbutanoico
10 375		ácido (2S,3S)-3-carbamimidamido-2-metilbutanoico
15 376 (compuesto de la invención)		ácido 1-carbamimidoilpirrolidina-3-carboxílico
20 377 (compuesto de la invención)		ácido (3S)-1-carbamimidoilpirrolidina-3-carboxílico
25 378 (compuesto de la invención)		ácido (3R)-1-carbamimidoilpirrolidina-3-carboxílico
30 379 (compuesto de la invención)		ácido 2-[(2R)-1-carbamimidolazetidin-2-il]acético
35 380 (compuesto de la invención)		ácido 2-[(2S)-1-carbamimidolazetidin-2-il]acético
40 381		ácido cis-3-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 382		ácido <i>trans</i> -3-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico
10 383		ácido 3-carbamimidamido-1-hidroxyciclobutano-1-carboxílico
15 384		ácido 1-amino-3-carbamimidamidociclobutano-1-carboxílico
20 385 (compuesto de la invención)		ácido 2-(1-carbamimidimidazolidin-3-il)acético

35 En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 263-274 y 386-436 en la Tabla 5.

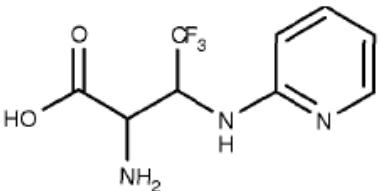
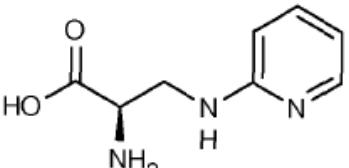
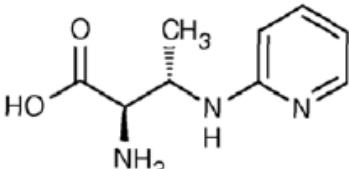
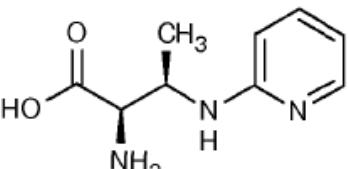
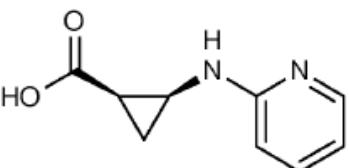
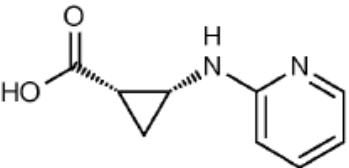
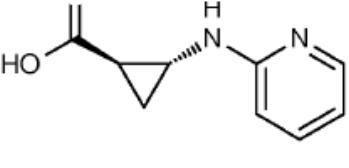
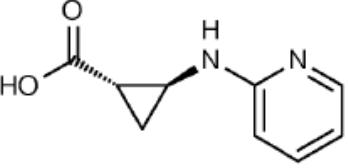
Tabla 5. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
40 263		ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-[(piridin-2-il)amino]propanoico
45 264		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
50 265		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 266		ácido <i>cis</i> -2-[(piridin-2-il)amino]ciclopropano-1-carboxílico
10 267		ácido <i>trans</i> -2-[(piridin-2-il)amino]ciclopropano-1-carboxílico
15 268		ácido 3-[(piridin-2-il)amino](² H ₄)propanoico
20 269		ácido 3-[(piridin-2-il)amino](3,3- ² H ₂)propanoico
25 270		ácido 2,2-difluoro-3-[(piridin-2-il)amino]propanoico
30 271		ácido <i>cis</i> -2-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1-carboxílico
35 272		ácido <i>trans</i> -2-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1-carboxílico
40 273		ácido 4,4,4-trifluoro-3-[(piridina-2-il)amino]butanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 274		ácido 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-[(piridina-2-il)amino] butanoico
10 15 386		ácido (2 <i>R</i>)-2-amino-3-[(piridin-2-il)amino]propanoico
20 25 387		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
30 35 388		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
40 45 389		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclopropano-1-carboxilico
50 55 390		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclopropano-1-carboxilico
60 65 391		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclopropano-1-carboxilico
65 66 392		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclopropano-1-carboxilico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 393		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1- carboxílico
10 394		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1- carboxílico
15 395		ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1- carboxílico
20 396		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1- carboxílico
25 397		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-metil-1-(piridin-2-il)azetidina-3- carboxílico
30 398		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-metil-1-(piridin-2-il)azetidina-3- carboxílico
35 399		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-metil-1-(piridin-2-il)azetidina-3- carboxílico
40 400		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-metil-1-(piridin-2-il)azetidina-3- carboxílico

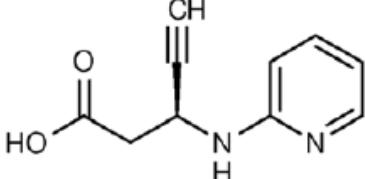
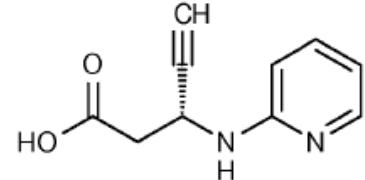
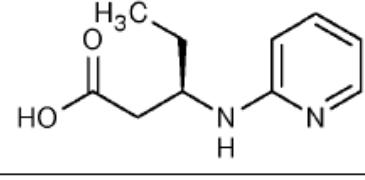
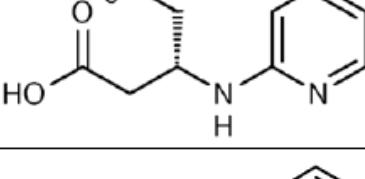
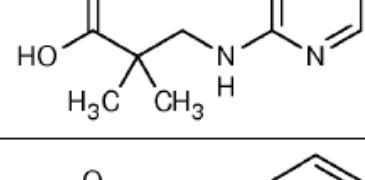
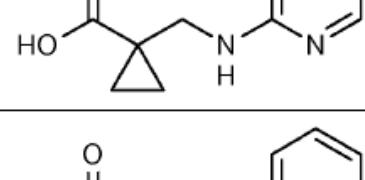
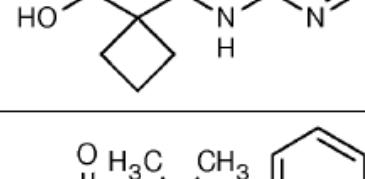
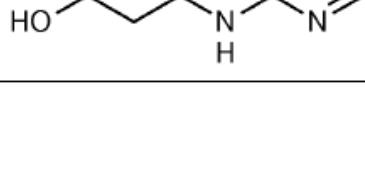
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 401		ácido 3-hidroxi-1-(piridin-2-il)azetidina-3-carboxílico
10 402		ácido 3-amino-1-(piridin-2-il)azetidina-3-carboxílico
15 403		ácido 3-fluoro-1-(piridin-2-il)azetidina-3-carboxílico
20 404		ácido 3-metil-1-(piridin-2-il)azetidina-3-carboxílico
25 405		ácido (3S)-4,4,4-trifluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
30 406		ácido (3R)-4,4,4-trifluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
35 407		ácido (2S,3S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
40 408		ácido (2S,3R)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
45 409		ácido (2R,3R)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 410		ácido (2R,3S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3-[(piridin-2-il) amino]butanoico
10 411		ácido (3R)-3-[(piridin-2-il)amino](4,4,4- ² H ₃)butanoico
15 412		ácido (3S)-3-[(piridin-2-il)amino](4,4,4- ² H ₃)butanoico
20 413		ácido (3S)-4,4-difluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
25 414		ácido (3R)-4,4-difluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
30 415		ácido 4-fluoro-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
35 416		ácido (3S)-3-[(piridin-2-il)amino]pent-4-enoico
40 417		ácido (3R)-3-[(piridin-2-il)amino]pent-4-enoico
45 50 55 60		

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 418		ácido (3S)-3-[(piridin-2-il)amino]pent-4-enoico
10 419		ácido (3R)-3-[(piridin-2-il)amino]pent-4-enoico
15 420		ácido (3R)-3-[(piridin-2-il)amino]pentanoico
20 421		ácido (3S)-3-[(piridin-2-il)amino]pentanoico
25 422		ácido 2,2-dimetil-3-[(piridin-2-il)amino]propanoico
30 423		ácido 1-{[(piridin-2-il)amino]metil)ciclopropano-1-carboxílico
35 424		ácido 1-{[(piridin-2-il)amino]metil)ciclobutano-1-carboxílico
40 425		ácido 3-metil-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 426		ácido 2-{1-[(piridin-2-il)amino]ciclopropil}acético
10 427		ácido 2-{1-[(piridin-2-il)amino]ciclobutil}acético
15 428		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-metil-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
20 429		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-metil-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
25 430		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-metil-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
30 431		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-metil-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
35 432		ácido 2-[(2 <i>R</i>)-1-(piridin-2-il)azetidin-2-il]acético
40 433		ácido 2-[(2 <i>S</i>)-1-(piridin-2-il)azetidin-2-il]acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
434		ácido <i>cis</i> -3-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1-carboxílico
435		ácido <i>trans</i> -3-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1-carboxílico
436		ácido 1-hidroxi-3-[(piridin-2-il)amino]ciclobutano-1-carboxílico

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 275-286 en la Tabla 6.

Tabla 6. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
275		ácido (2 <i>R</i>)-2-amino-3-(carbamimidoylsulfanil)propanoico
276		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-(carbamimidoylsulfanil)butanoico
277		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-(carbamimidoylsulfanil)butanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 278		ácido <i>cis</i> -2-(carbamimidioilsulfanil)ciclopropano-1-carboxílico
10 279		ácido <i>trans</i> -2-(carbamimidioilsulfanil)ciclopropano-1-carboxílico
15 280		ácido 3-(carbamimidioilsulfanil)(2,2- ² H4)propanoico
20 281		ácido 3-(carbamimidioilsulfanil)(2,2- ² H)propanoico
25 282		ácido 3-(carbamimidioilsulfanil)-2,2-difluoropropanoico
30 283		ácido <i>cis</i> -2-(carbamimidioilsulfanil)ciclobutano-1-carboxílico
35 284		ácido <i>trans</i> -2-(carbamimidioilsulfanil)ciclobutano-1-carboxílico
40 285		ácido 3-(carbamimidioilsulfanil)-4,4,4-trifluorobutanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
286		ácido 2-amino-3-(carbamimidoilsulfanil)-4,4,4- trifluorobutanoico

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto de la Tabla 7 que es sustancialmente enantioméricamente puro.

Tabla 7. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
219		ácido (3 <i>R</i>)-3-carbamimidamidobutanoico
220		ácido (3 <i>S</i>)-3-carbamimidamidobutanoico
221		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-carbamimidamidobutanoico
222		ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-carbamimidamidobutanoico
437		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-carbamimidamidobutanoico
438		ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-carbamimidamidobutanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 439		ácido (2 <i>S</i>)-1-carbamimidooazetidina-2-carboxílico
10 440		ácido (2 <i>R</i>)-1-carbamimidooazetidina-2-carboxílico
15 223		ácido (3 <i>R</i>)-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
20 224		ácido (3 <i>S</i>)-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico
25 441		ácido (3 <i>R</i>)-3-[(piridin-2-il)amino]hexanoico
30 442		ácido (3 <i>S</i>)-4-metil-3-[(piridin-2-il)amino]pentanoico
35 443		ácido (3 <i>S</i>)-4-metil-3-[(piridin-2-il)amino]pentanoico
40 444		ácido (3 <i>R</i>)-4-metil-3-[(piridin-2-il)amino]pentanoico

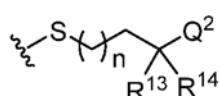
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 445		ácido (3S)-1-(piridin-2-il)pirrolidina-3-carboxílico
10 446		ácido (3R)-1-(piridin-2-il)pirrolidina-3-carboxílico

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto que tiene la estructura:

20 A-B **Fórmula III**

en donde A es un inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa que comprende un grupo amidino; B tiene la estructura:



30 **Formula IV**

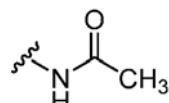
en donde n es 0 o 1;

Q² es hidroxilo, amino opcionalmente sustituido o -SO₂OH; y

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, -CO₂H, o se combinan para formar C=O; en donde B está conjugado con A en uno de los nitrógenos amidino,

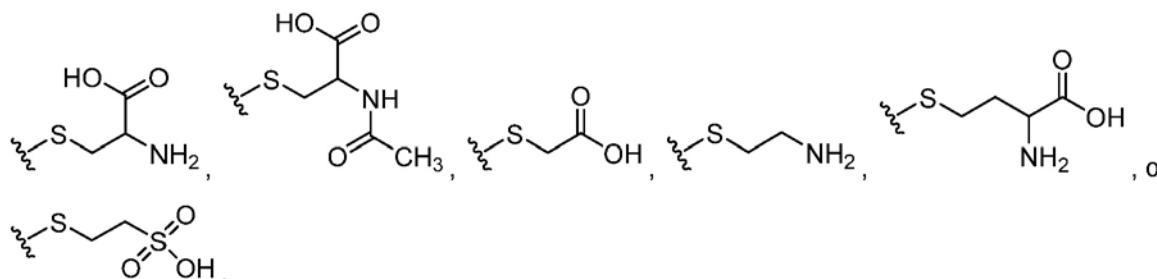
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En algunas realizaciones de la divulgación, R¹⁴ es hidrógeno. En otras realizaciones de la divulgación, R¹³ es -CO₂H. En ciertas realizaciones de la divulgación, R¹³ es hidrógeno. En algunas realizaciones de la divulgación, R¹³ y R¹⁴ se combinan para formar C=O. En otras realizaciones de la divulgación, n es 0. En ciertas realizaciones de la divulgación, n es 1. En algunas realizaciones de la divulgación, Q² es amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, -NH₂O



50). En otras realizaciones de la divulgación, Q² es hidroxilo. En ciertas realizaciones de la divulgación, Q² es -SO₂OH.

En algunas realizaciones de la divulgación, B tiene la estructura:



60 En otras realizaciones de la divulgación, A tiene la estructura de cualquiera de los compuestos anteriores.

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 1-218 o 323-326 en la Tabla 8.

5 **Tabla 8. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados**

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
10 1		ácido (1-metilguanidinametyl)fosfinico
15 2		ácido [(2-iminoimidazolidin-1-il)methyl]fosfinico
20 3		ácido [(2-imino-3-(fosfono)imidazolidin-1-il)methyl]fosfinico
25 4		ácido {1-metil-3-(fosfono)guanidinametyl}fosfinico
30 5		ácido 1-(N-fosfonocarbamimidoyl)azetidina-2-carboxílico
35 6		ácido 1-(N-fosfonocarbamimidoyl)pirrolidina-2-carboxílico

60

65

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 7		ácido 1-carbamimidooilazetidina-2-carboxílico
10 8		ácido 1-carbamimidooilpirrolidina-2-carboxílico
15 9		ácido 2-(1-etilguanidina)acético
20 10		ácido 2-(1-metilguanidina)acético (Creatina)
25 11		ácido 2-(1-metilguanidina)propanoico
30 12		ácido 2-(3-fosfono-1-propilguanidina)acético

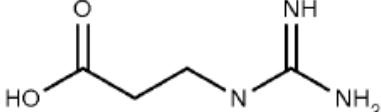
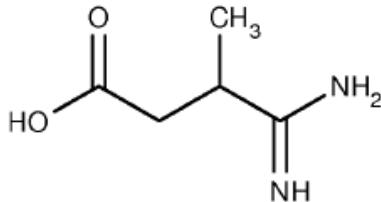
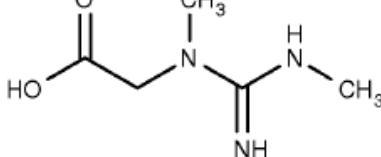
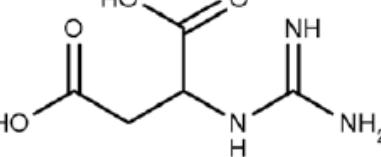
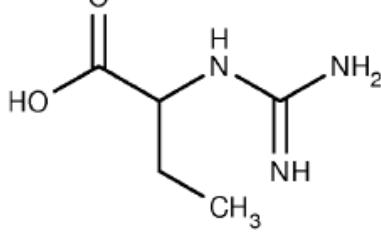
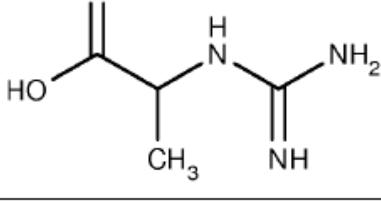
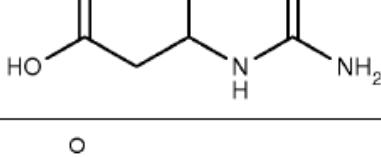
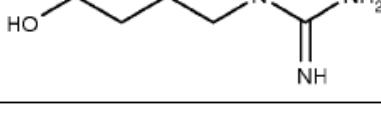
(Continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 13		ácido 2-(1-fosfonocarbamimidamido)acético
10 14		ácido 2-(1-propilguanidina)acético
15 15		ácido 2-(2-amino-1H-imidazol-1-il)acético
20 16		ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético (1-Carboximetil-2-iminohexahidropirimidina)
25 17		ácido 2-(2-imino-3-fosfonoimidazolidin-1-il)acético (N-Fosforil Ciclocreatina)
30 18		ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético (Ciclocreatina)
35 19		ácido 2-(3-fosfono-1-ethylguanidina)acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 20		ácido 2-(3-fosfono-1-metilguanidina)acético (N-Fosforil Creatina)
10 15 21		ácido 2-(3-fosfono-1-metilguanidina)propionico
20 22		ácido 2-carbamimidamidoacético (ácido Guanidinaacético)
30 23		ácido 3-(1-metilguanidina)propanoico (Homocreatina)
35 40 24		ácido 3-(3-fosfonoguanidina)propionico
45 50 25		ácido 3-(2-imino-3-fosfonooimidazolidin-1-il)propanoico (N-Fosforil Homociclocreatina)
55 50 26		ácido 3-(2-iminoimidazolidin-1-il)propanoico (Homociclocreatina)
60 55 27		ácido 3-(3-fosfono-1-metilguanidina)propionico (Fosohomocreatina)

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 28		ácido 3-carbamimidamidopropanoico (ácido β -Guanidinopropionico; β -GPA)
10 29		ácido 3-carbamimidooil-3-metilpropanoico (Carbocreatina)
15 30		ácido 2-(1,3-dimetilguanidina)acético
20 31		ácido 2-carbamimidamidobutanedioico
25 32		ácido 2-carbamimidamidobutanoico
30 33		ácido 2-carbamimidamidopropanoico
35 34		ácido 3-carbamimidamidobutanoico (ácido β -DL-Guanidinabutanoicoic; β -GBA)
40 35		ácido 4-carbamimidamidobutanoico

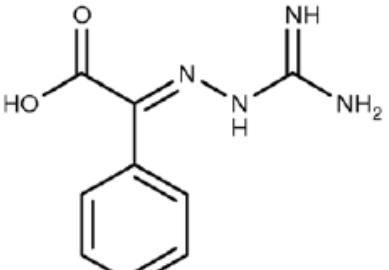
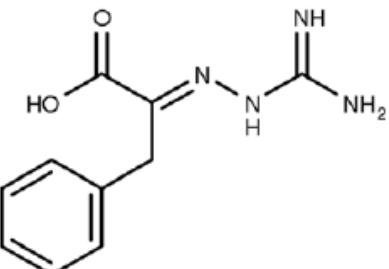
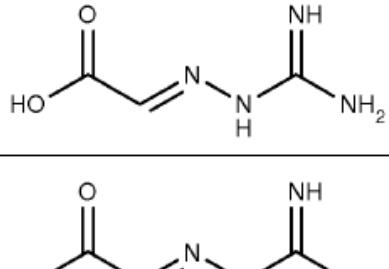
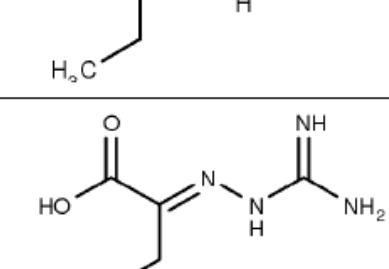
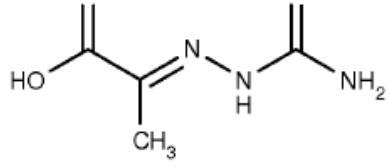
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 36		ácido 2-({[N-hidroxicarbamimidoil]metil}amino)acético
10 15 37		ácido 2-((3-[(carboxymethylidene)amino]guanidina)imino)acético
20 25 38		ácido 2-((bis(2-aminoethyl)amino)methylidene)acético
30 35 39		ácido 2-((bis(2-hidroxietil)amino)methylidene)acético
40 45 40		ácido 2-((bis(3,5-dimethyl-1H-pirazol-1-il)amino)methylidene)acético
50 55 41		ácido 2-((bis(carbamoylamino)methylidene)amino)acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 42		ácido 2-(1-aminoguanidino)acético
10 15 43		ácido 2-(1,3-diaminoguanidino)acético
20 25 44		ácido 2-{N-(2-amino)etanimidamido}acético
30 35 45		ácido 2-(carbamimidamidoamino)-2-fenilacético
40 45 46		ácido 2-(carbamimidamidoamino)-3-fenilpropanoico
50 55 47		ácido 2-(carbamimidamidoamino)acético
60 65 48		ácido 2-(carbamimidamidoamino)butanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60	     	ácido 2-(carbamimidamidoimino)-2-fenilacético ácido 2-(carbamimidamidoimino)-3-fenilpropanoico ácido 2-(carbamimidamidoimino)acético ácido 2-(carbamimidamidoimino)butanoico ácido 2-(carbamimidamidoimino)octanoico ácido 2-(carbamimidamidoimino)propanoico

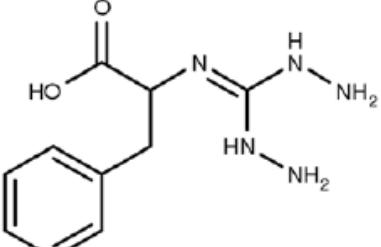
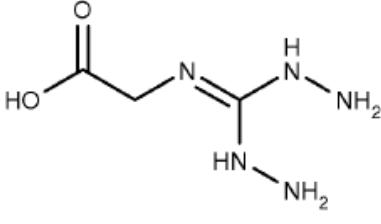
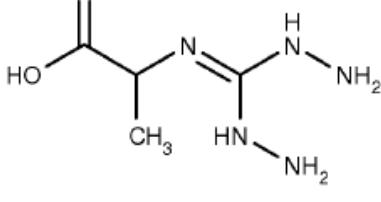
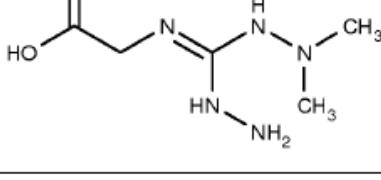
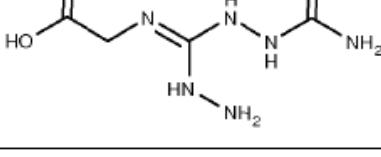
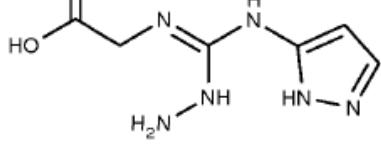
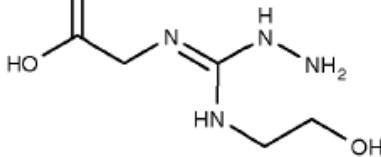
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5		ácido 2-(<i>N</i> -carbamimidooilimidoamido)acético
10		
15		ácido 2-[(1-metilguanidina)imino]acético
20		
25		ácido 2-[(2-amino-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)amino]acético
30		
35		ácido 2-[(2,10-dimetil-2,5,7,10-tetraazaundecan-6-ilideno)amino]acético
40		
45		ácido 2-[(3-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)amino]acético
50		
55		ácido 2-[(6-oxo-1,2,4,5-tetrazinan-3-ilideno)amino]acético
60		
61		ácido 2-(biguanida)acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 62		2-(biguanida)etano-1-sulfonic ácido
10 63		ácido 2-[(carbamimidomethyl)amino]acético
15 64		ácido 2-[(di{[(metoxicarbonil)amino]amino}methylideno)amino]acético
20 65		ácido 2-[(di{[(acetil)amino]amino}methylideno)amino]acético
25 66		ácido 2-[(dihidrazinilmethylideno)amino]-2-fenilacético
30 67		ácido 2-[(dihidrazinilmethylideno)amino]-3-metilbutanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60	      	ácido 2-[(dihydrazinylmethylidene)amino]-3-phenilpropanoico ácido 2-[(dihydrazinylmethylidene)amino]acético ácido 2-[(dihydrazinylmethylidene)amino]propanoico ácido 2-[[[(2,2-dimethylhydrazin-1-il)(hydrazinil)methylideno]amino]acético ácido 2-[[[(carbamoylamino)amino](hydrazinil)methylideno]amino]acético ácido 2-[[[hydrazinil][(1H-pirazol-5-il)amino]methylideno]amino]acético ácido 2-[[[hydrazinil][(2-hydroxyethyl)amino]methylideno]amino]acético

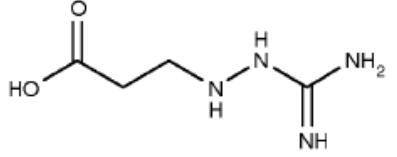
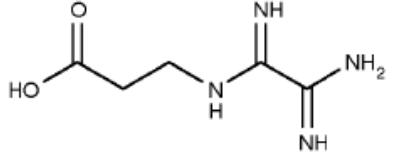
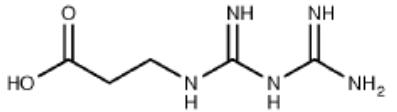
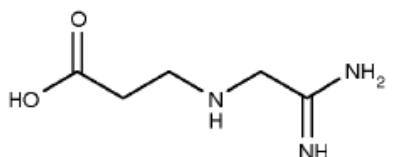
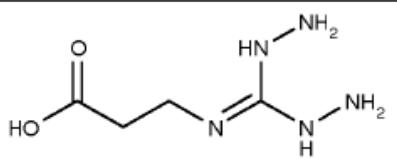
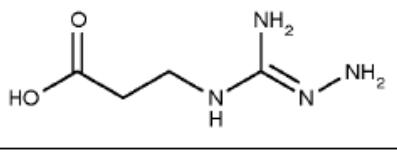
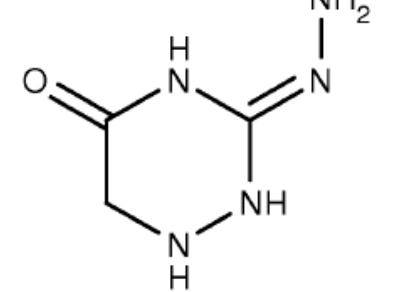
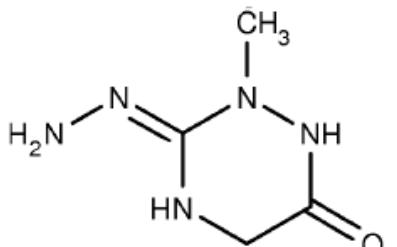
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 75		ácido 2-[(hidrazinil[(morfolin-4-il)amino]metilideno]amino)acético
10 15 76		ácido 2-[(hidrazinil[2-(piridin-2-il)hidrazin-1-il]metilideno]amino)acético
20 25 77		ácido 2-[2-(2-aminoethyl)carbamimidamido]acético
30 78		ácido 2-[2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazin-1-ilideno]acético
35 79		ácido 2-[2-(piridin-2-il)hydrazin-1-ilideno]acético
40 45 80		ácido 2-[2-aminocarbamimidamido]acético
50 55 81		ácido 2-[2-hidroxycarbamimidamido]acético
60 82		ácido 2-[[2-[(fenilmethylideno)amino]carbamimidamido]amino]acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 83		ácido 2-{[(2-[(propan-2-yl)amino]carbamimidamido)amino]acetoxy}acético
10 84		2-{[(2-[(propan-2-ylideno)amino]carbamimidamido)amino]acetoxy}acético
15 85		ácido 2-{[(2-aminocarbamimidamido)amino]acetoxy}acético
20 86		ácido 2-{[(2-metilcarbamimidamido)imino]acetoxy}acético
25 87		ácido 2-{[(2-nitrocarbamimidamido)imino]acetoxy}acético
30 88		ácido 2-{[(4-amino-1,2,4-triazinan-3-ylideno)amino]acetoxy}acético
35 89		ácido 2-{[(6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,2,4,5-tetrazin-3-ylideno)amino]acetoxy}acético
40 90		ácido 3-{[(N'-hidroxycarbamidoil)metil]amino}propanoico
45 91		ácido 3-{(N-(2-amino)etanimidamido)propanoico
50		
55		
60		
65		

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60	       	ácido 3-(carbamimidamidoamino)propanoico ácido 3-(N-carbamimidoolimidamido)propanoico ácido 3-(biguanida)propanoico ácido 3-[(carbamimidoilmetil)amino]propanoico ácido 3-[(dihidrazinilmetilideno)amino]propanoico ácido 3-[2-aminocarbamimidamido]propanoico 3-hidrazinilideno-1,2,4-triazinan-5-ona 3-hidrazinilideno-2-metil-1,2,4-triazinan-6-ona

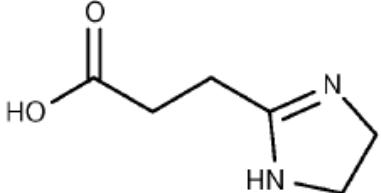
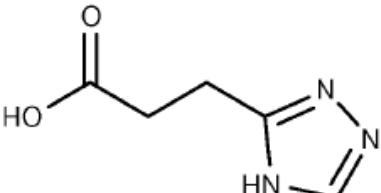
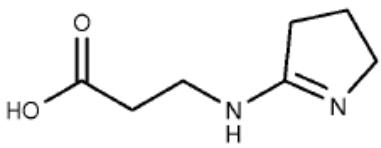
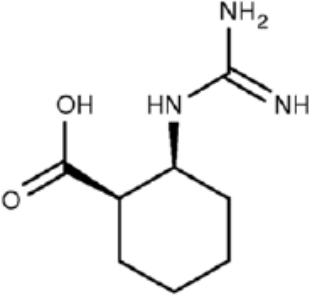
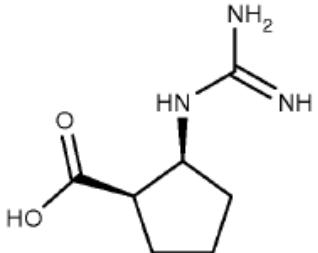
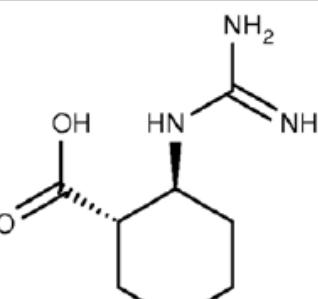
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 100		3-hydrazinilidene-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-5-one
10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60		3-imino-1,2,4-triazinan-5-one
101		3-imino-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-5-one
102		ácido 4-(biguanida)butanoico
103		ácido 4-[(dihydrazinilmetilideno)amino]butanoico
104		ácido 4-[2-aminocarbamimidamido]butanoico
105		etil 3-(biguanida)propanoato
107		

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 108		metil 2-(carbamimidamidoamino)acetato
10 109		metil 2-(carbamimidamidoimino)acetato
15 110		metil 3-(N-carbamimidoolimidamido)propanoato
20 111		ácido metoxi(1-metilcarbamimidamidometil)fosfinico
25 112		ácido 2-(1 H-imidazol-2-il)acético
30 113		ácido 2-[1-amino-2-metilguanidina]acético
35 114		ácido 3-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propanoico
40 115		ácido 3-(1 H-imidazol-2-il)propanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 116		ácido 3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)propanoico
10 117		ácido 3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propanoico
15 118		ácido 3-[(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)amino]propanoico
20 119		ácido (1R,2S)-2-carbamimidamidociclohexano-1-carboxílico
25 120		ácido (1R,2S)-2-carbamimidamidociclopentano-1-carboxílico
30 121		ácido (1S,2S)-2-carbamimidamidociclohexano-1-carboxílico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 122		ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-carbamimidamidociclopentano-1-carboxílico
10 123		ácido (2-carbamimidamidoethyl)fosfonico
15 124		ácido (2 <i>R</i>)-2-amino-3-carbamimidamidopropanoico
20 125		ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-carbamimidamidopropanoico
25 126		ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-5-carbamimidamidopentanoico (L-Arg)
30 127		1-[2-(1 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol-5- <i>i</i> l)ethyl]guanidina
35 128		ácido 3-[(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-2- <i>i</i> l)amino]propanoico
40 129		1-[2-(2-sulfanil-1 <i>H</i> -imidazol-5- <i>i</i> l)ethyl]guanidina
45 50 55 60		

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 130		ácido 1-carbamimidooxypiperidina-3-carboxílico
10 131		ácido 2-(1-carbamimidooxypiperidin-2-il)acético
15 132		ácido 2-(1 H-imidazol-4-il)acético
20 133		ácido 2-(5-carbamimidooxypirrol-2-il)acético
25 134		ácido 2-(6-amino-2-piridil)acético
30 135		ácido 2-(carbamimidooxyheptan-2-il)acético
35 136		ácido 2-(carbamimidooxymethyl)acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 137		ácido 2-(carbamimidodoisulfanil)acético
10 138		ácido 2-[(carbamimidodimethyl)sulfanil]acético
15 139		2-amino-1-(2-carboxilatoethyl)piridin-1-iوم
20 140		ácido 2-amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-5-il)propanoico
25 141		ácido 2-fenil-3-carbamimidamidopropanoico
30 142		ácido 2-carbamimidamidoetano-1-sulfónico
35 143		ácido 3-(3-hexilguanidina)propanoico
40 144		ácido 3-(3-metilguanidina)propanoico

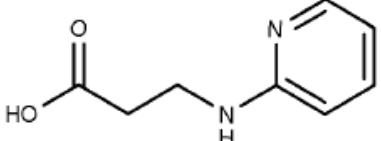
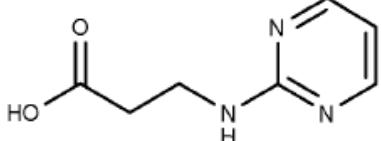
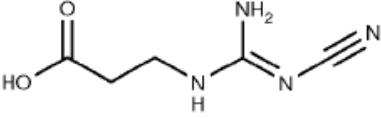
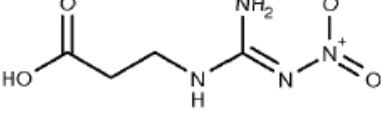
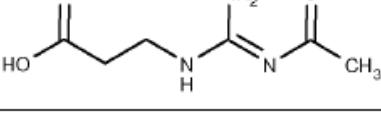
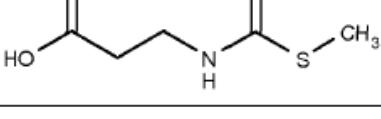
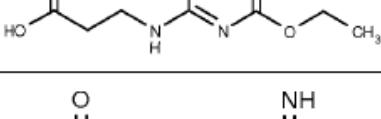
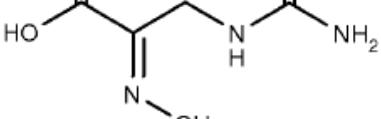
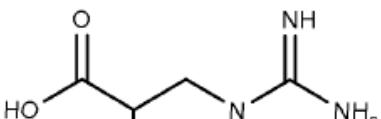
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 145		ácido 3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propanoico
10 147		ácido 3-(2-carbamimidoyl-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)propanoico
15 148		ácido (<i>E</i>)-3-(carbamimidoylsulfanil)prop-2-enoico
20 149		ácido (<i>Z</i>)-3-(carbamimidoylsulfanil)prop-2-enoico
25 150		ácido 3-(carbamimidoylsulfanil)propanoico
30 151		ácido 3-(carbamotioilamino)propanoico
35 152		ácido 3-(carbamoylamino)propanoico
40 153		ácido 3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]propanoico
45 154		ácido 3-[(1,3-tiazol-2-il)amino]propanoico

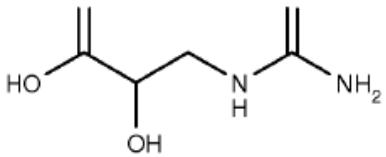
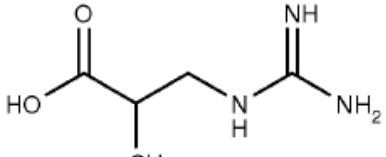
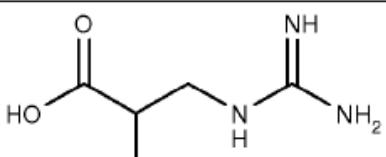
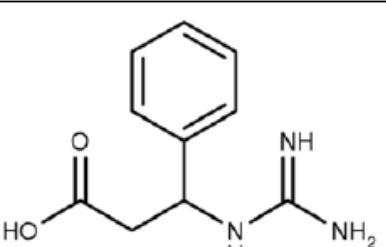
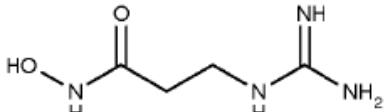
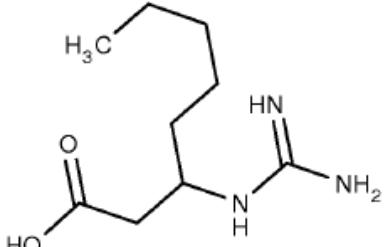
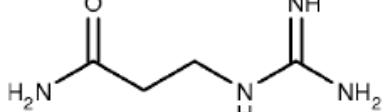
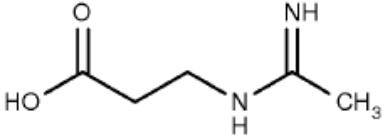
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 155		ácido 3-[(1 <i>H</i> -1,3-benzodiazol-2- <i>il</i>)amino]propanoico
10 156		ácido 3-[<i>N</i> -(2-aminobenzeno-1-carbamimido)]propanoico
15 157		ácido 3-[(2-carbamimidoilfenil)amino]propanoico
20 158		ácido 3-[(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2- <i>il</i>)amino]propanoico
25 159		ácido 3-[(6-etyl-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2- <i>il</i>)amino] propanoico
30 160		ácido 3-[(9 <i>H</i> -purin-6- <i>il</i>)amino]propanoico
35 161		ácido 3-[(<i>N</i> -metilcarbamimidoil)sulfanil]propanoico
40 162		ácido 3-[(<i>N,N</i> -dimetilcarbamimidoil)sulfanil]propanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 163		ácido 3-[(piridin-2-il)amino]propanoico
10 164		ácido 3-[(pirimidin-2-il)amino]propanoico
15 165		ácido 3-[2-cianocarbamimidamido]propanoico
20 166		ácido 3-[2-nitrocarbamimidamido]propanoico
25 167		ácido 3-[(acetilimino)(amino)methyl]amino propanoico
30 168		ácido 3-[(metilsulfanil)metanimido]amino propanoico
35 169		ácido 3-[(amino[(etoxicarbonii)imino)methyl]amino) propanoico
40 173		ácido 3-carbamimidamido-2-(hidroxiimino)propanoico
45 174		ácido 3-carbamimidamido-2-(methylamino)propanoico
50 55 60		

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 175		ácido 3-carbamimidamido-2-hidroxipropanoico
10 176		ácido 3-carbamimidamido-2-metilpropanoico
15 177		ácido 3-carbamimidamido-2-sulfanilpropanoico
20 178		ácido 3-carbamimidamido-3-fenilpropanoico
25 179		3-carbamimidamido- <i>N</i> -hidroxipropanamida
30 180		ácido 3-carbamimidamidoctanoico
35 181		3-carbamimidamidopropanamida
40 182		ácido 3-etanimidamidopropanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 183		ácido 4-(carbamimidooilsulfanil)butanoico
10 184		ácido 4-carbamimidodobenzoico
15 185		ácido 4-carbamimidobutanoico
20 186		etil 3-guanidinopropanoato
25 187		ácido 2-(2-imino-4-methylimidazolidin-1-il)acético
30 188		ácido 2-(2-imino-5-methylimidazolidin-1-il)acético
35 189		ácido 2-(2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 190		ácido 2-(2-iminopirrolidin-3-il)acético
10 191		ácido 2-{2-[(prop-2-en-1-il)amino]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il}acético
15 192		ácido 2-[2-(methylamino)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético
20 193		ácido 2-[2-iminopirrolidin-3-ilideno]acético
25 194		ácido 2-imino-1,3-diazabiciclo[3.2.0]heptano-7-carboxílico
30 195		ácido 3-carbamimidiloil-3-metilprop-2-enoico

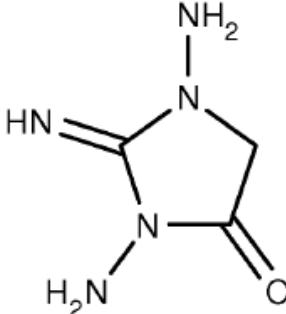
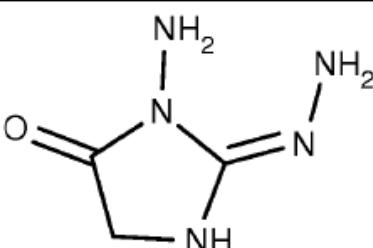
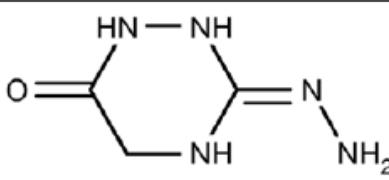
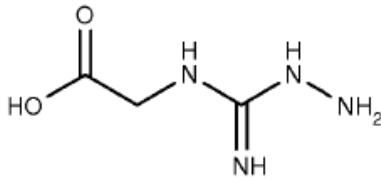
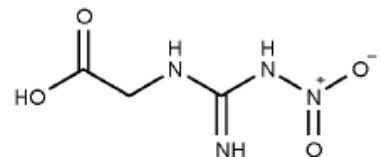
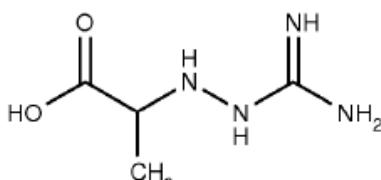
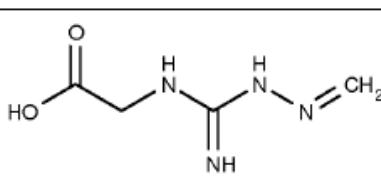
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 196		<i>N</i> -(benzenosulfonil)-2-(1-metilguanidina)acetamida
10 197		ácido [carbamimidoil(metil)carbamoil]fórmico
15 198		ácido 2-(2-amino-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il) acético
20 199		ácido 2-(3-imino-1,2,4-oxadiazolidin-4-il)acético
25 200		ácido 2-[{[(3-clorofenil)carbamoil]amino}metanimidoil] (metil)amino]acético
30 201		ácido 2-[1-(bromometil)guanidina]acético
35		
40		
45		
50		
55		
60		

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 202		ácido 2-[1-metil-2-(fosfonooxi)guanidina]acético
10 203		ácido 2-[3-(carboximetil)-2-iminoimidazolidin-1-il]acético
15 204		ácido 2-[[amino(sufoimino)metyl](metil)amino]acético
20 205		ácido 3-(1-metilguanidina)prop-2-enoico
25 206		ácido 3-(carbamimidoilsulfanil)-2-metilpropanoico
30 207		ácido 3-(carbamimidoilsulfanil)butanoico
35 209		ácido 4-carbamimidamidobut-2-enoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 210		1,3-diamino-2-iminoimidazolidin-4-one
10 211		3-amino-2-hydrazinilidenimidazolidin-4-one
15 212		3-hydrazinilideno-1,2,4-triazinan-6-one
20 213		ácido 2-(3-aminoguanidina)acético
25 214		ácido 2-(3-nitroguanidina)acético
30 215		ácido 2-(carbamimidamidoamino)propanoico
35 216		ácido 2-[3-(methylidenoamino)guanidina]acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 217		ácido 2-[1,2-diaminoguanidina]acético
10 218		benzil 2-(carbamimidamidoamino)acetato
15 323		2-oxoazetidina-1-carboximidamida
20 325		(2R,3R,4R,5R)-4-[(3-carbamimidamidopropanoil)oxi]-5-(5-fluoro-2-oxo-4-[[pentiloxy]carbonil]amino)-1,2-dihdropirimidin-1-il)-2-metiloxolan-3-il 3-carbamimidamidopropanoato
25 326		1-[(3-carbamimidamidopropanoil)oxi]-3-[(1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-metiloxolan-2-il]-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihdropirimidin-4-il)carbamoyl]oxi]propan-2-il 3-carbamimidamidopropanoato
30 324		1-(piridin-2-il)azetidin-2-ona
35 447		ácido 1-(piridin-2-il)azetidina-3-carboxílico
40 448		ácido 2-[1-(piridin-2-il)azetidin-3-il]acético

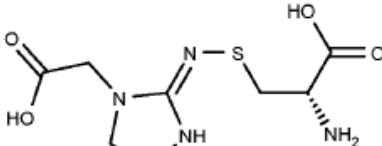
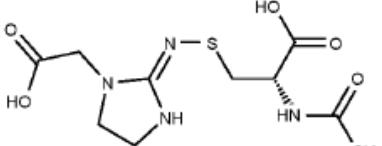
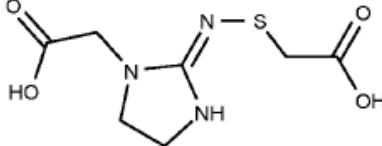
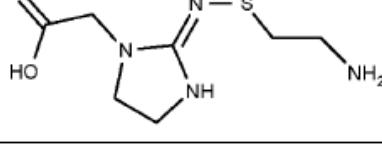
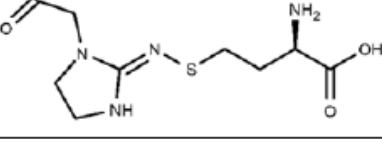
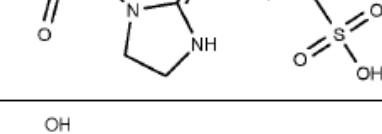
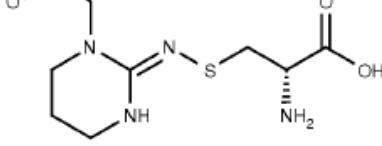
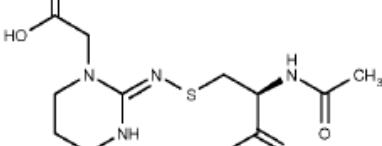
60 En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 287-298 en la Tabla 9.

Tabla 9. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

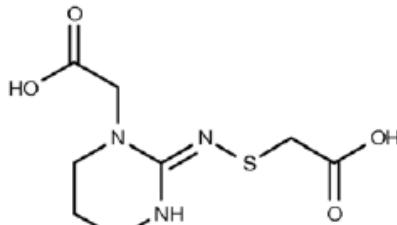
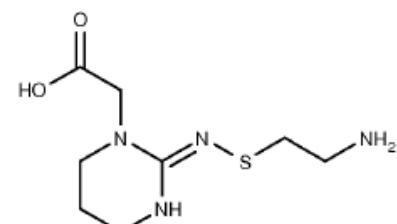
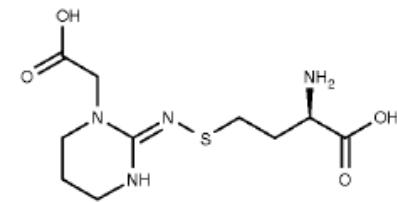
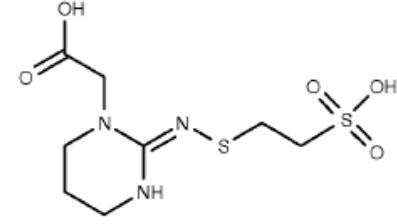
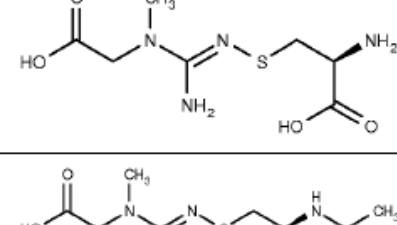
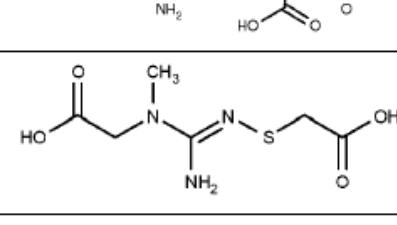
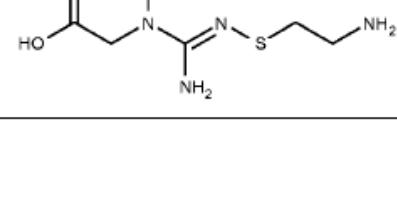
Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
287		ácido (2S)-2-amino-3-[[[amino[(2-carboxietil)amino]metilideno]amino]sulfanil]propanoico
288		ácido (2S)-3-[[[amino[(2-carboxietil)amino]metilideno]amino]sulfanil]-2-acetamidopropanoico
289		ácido 3-[2-[(carboximetil)sulfanil]carbamimidamido]propanoico
290		ácido 3-[2-[(2-aminoetil)sulfanil]carbamimidamido]propanoico
291		ácido (2R)-2-amino-4-[[[amino[(2-carboxietil)amino]metilideno]amino]sulfanil]butanoico
292		ácido 3-[2-[(2-sulfoetil)sulfanil]carbamimidamido]propanoico
293		ácido 3-[2-[(2S)-2-amino-2-carboxietil]sulfanil]carbamimidamido]butanoico
294		ácido 3-[2-[(2S)-2-carboxi-2-acetamidoetil]sulfanil]carbamimidamido]butanoico
295		ácido 3-[2-[(carboximetil)sulfanil]carbamimidamido]butanoico
296		ácido 3-[2-[(2-aminoetil)sulfanil]carbamimidamido]butanoico
297		ácido (2R)-2-amino-4-[[[amino[(1-carboxipropan-2-il)amino]metilideno]amino]sulfanil]butanoico
298		ácido 3-[2-[(2-sulfoetil)sulfanil]carbamimidamido]butanoico

En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 299-322 en la Tabla 10.

Tabla 10. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
299		ácido (2S)-2-amino-3-((1-(carboximethyl)imidazolidin-2-ilideno)amino)sulfanil)propanoico
300		ácido (2S)-3-((1-(carboximethyl)imidazolidin-2-ilideno)amino)sulfanil)-2-acetamidopropanoico
301		ácido 2-((1-(carboximethyl)imidazolidin-2-ilideno)amino)sulfanil)acético
302		ácido 2-[2-((2-aminoethyl)sulfanil)imino]imidazolidin-1-il acético
303		ácido (2R)-2-amino-4-((1-(carboximethyl)imidazolidin-2-ilideno)amino)sulfanil)butanoico
304		ácido 2-[2-((2-sulfoethyl)sulfanil)imino]imidazolidin-1-il acético
305		ácido (2S)-2-amino-3-((1-(carboximethyl)-1,3-diazinan-2-ilideno)amino)sulfanil)propanoico
306		ácido (2S)-3-((1-(carboximethyl)-1,3-diazinan-2-ilideno)amino)sulfanil)-2-acetamidopropanoico

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 307		ácido 2-({[1-(carboximetil)-1,3-diazinan-2-ilideno]amino}sulfanil)acético
10 308		ácido 2-[2-{{(2-aminoethyl)sulfanyl}imino}-1,3-diazinan-1-yl]acético
15 309		ácido (2 <i>R</i>)-2-amino-4-({[1-(carboximetil)-1,3-diazinan-2-ilideno]amino}sulfanil)butanoico
20 310		ácido 2-[2-{{(2-suifoethyl)sulfanyl}imino}-1,3-diazinan-1-yl]acético
25 311		ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-{{(amino[(carboximetil)(metil)amino]methylidenolamino)sulfanil}propanoico
30 312		ácido (2 <i>S</i>)-3-{{(amino[(carboximetil)(metil)amino]methylidenolamino)sulfanil}2-acetamidopropanoico
35 313		ácido 2-{{((carboximetil)(metil)amino)(amino)methylidenolamino}sulfanil)acético
40 314		ácido 2-[2-((2-aminoethyl)sulfanyl)-1-metilguanidina]acético

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
5 315		ácido (2 <i>R</i>)-2-amino-4-[[[amino[(carboximethyl)(metil)amino]methylideno]amino]sulfani]butanoico
10 316		ácido 2-[1-metil-2-[(2-sulfoetil)sulfani]guanidina]acético
15 317		ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-[[[(carboximethyl)(metil)amino](metilamino)methylideno]amino]sulfani]propanoico
20 318		ácido (2 <i>S</i>)-3-[[[(carboximethyl)(metil)amino](metilamino)methylideno]amino]sulfani]-2-acetamidopropanoico
25 319		ácido 2-[[[(carboximethyl)(metil)amino](metilamino)methylideno]amino]sulfani]acético
30 320		ácido 2-[2-[(2-aminoetil)sulfani]-1,3-dimetilguanidina]acético
35 321		ácido (2 <i>R</i>)-2-amino-4-[[[(carboximethyl)(metil)amino](metilamino)methylideno]amino]butanoico
40 322		ácido 2-[1,3-dimetil-2-[(2-sulfoetil)sulfani]guanidina]acético

55 En otro aspecto, la invención presenta una composición que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición es una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el inhibidor del transporte de creatina o el inhibidor de la creatina quinasa en la composición es sustancialmente enantioméricamente puro.

60 En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar el cáncer (por ejemplo, cáncer gastrointestinal como cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer de tejido linfoide asociado a mucosas, tumores del estroma gastrointestinal, cánceres del árbol biliar y tumor carcinoide gastrointestinal), que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello, un compuesto de la invención en una cantidad suficiente para tratar dicho cáncer. En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto es cualquiera de los compuestos

anteriores de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. En otras realizaciones, el compuesto es cualquier compuesto de cualquiera de las Tablas 1-11 (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Tablas 1-7, 9 o 10).

Tabla 11. Inhibidores del sistema de fosfocreatina divulgados

Número de compuesto	Estructura	Nombre de compuesto
106		ácido 5-amino-4-(aminometil)pentanoico
146		ácido 3-(1 <i>H</i> pirazol-1-yl)propanoico
170		ácido 3-(4-amino-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)propanoico
171		ácido 3-(4-amino-2 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-yl)propanoico
172		3-amino-1-(carboxilatometil)piridin-1-io
208		3-(carboxilatometil)-1-(carboximetil)-2-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-3-io

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención para su uso en un método para ralentizar la propagación de un cáncer migratorio, que incluye administrar a un sujeto con necesidad de ello, un inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa en una cantidad suficiente para ralentizar la propagación de dicho cáncer migratorio. En algunas realizaciones, el método comprende la supresión de la colonización metastásica de dicho cáncer migratorio en el hígado de dicho sujeto. En algunas realizaciones, el cáncer migratorio es cáncer metastásico (por ejemplo, que incluye células que presentan migración, invasión de células migratorias, reclutamiento endotelial y/o angiogénesis). En otras realizaciones, el cáncer migratorio se propaga mediante la

- 5 siembra de la superficie de los espacios peritoneal, pleural, pericárdico o subaracnoideo. En ciertas realizaciones, el cáncer migratorio se propaga a través del sistema linfático. En algunas realizaciones, el cáncer migratorio se propaga por vía hematógena. En otras realizaciones, el cáncer migratorio es un cáncer de migración celular (por ejemplo, un cáncer de migración celular no metastásico como cáncer de ovario, mesotelioma o cáncer de pulmón primario).
- 10 En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir la proliferación o el crecimiento de células madre cancerosas o células iniciadoras de cáncer, que incluye poner en contacto la célula con un inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa en una cantidad suficiente para inhibir la proliferación o el crecimiento de dicha célula.
- 15 En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención para su uso en un método para reducir la tasa de siembra tumoral de un cáncer que incluye administrar a un sujeto con necesidad de ello un inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa en una cantidad suficiente para reducir la siembra tumoral.
- 20 En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención para su uso en un método para reducir o tratar la formación de nódulos metastásicos de cáncer que incluye administrar a un sujeto con necesidad de ello un inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa en una cantidad suficiente para tratar dicha formación de nódulos metastásicos del cáncer.
- 25 En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar cáncer metastásico en un sujeto con necesidad de ello. El método incluye: (a) proporcionar a un sujeto al que se ha identificado que tiene, o que está en riesgo de tener, cáncer metastásico en base a que el nivel de expresión de miR-483-5p y/o miR-551a está por debajo de un valor de referencia predeterminado o el nivel de expresión de CKB y/o SLC6a8 está por encima de un valor de referencia predeterminado; y (b) administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores de la invención.
- 30 En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar cáncer metastásico en un sujeto con necesidad de ello, que comprende poner en contacto el canal de transporte de creatina SLC6a8 con cualquiera de los compuestos anteriores de la invención en una cantidad eficaz para suprimir la colonización metastásica de dicho cáncer.
- 35 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de células renales, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de próstata, sarcoma, o melanoma. En otras realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer es cáncer gastrointestinal como cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer de tejido linfoide asociado a mucosas, tumores del estroma gastrointestinal, cánceres del árbol biliar y tumor carcinoide gastrointestinal.
- 40 En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el método incluye la administración de cualquiera de las composiciones anteriores de la invención. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el método incluye la administración de una composición que incluye un inhibidor del transporte de creatina o un inhibidor de creatina quinasa que es sustancialmente enantioméricamente puro.
- 45 En otras realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer es un cáncer resistente a fármacos (por ejemplo, el cáncer es resistente a vemurafenib, dacarbazine, un inhibidor de CTLA4, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK, un inhibidor de PD1 o un inhibidor de PDL1).
- 50 En otras realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el método incluye además la administración de un antiproliferativo (por ejemplo, capecitabina, gemcitabina, fluorouracilo, FOLFOX (5-FU, leucovorina y Eloxatina), FOLFIRI (5-FU, leucovorina y Camptosar), EOX (epirubicina, oxaliplatino y Xeloda), Taxotere, Erbitux, Zaltrap, Vectibix, Ramucirumab, Tivozanib, Stivarga, CRS-207, un anticuerpo PD-1 o PDL-1 (por ejemplo, Nivolumab, pembrolizumab, MEDI4736 o MPDL3280A) y terapias que se dirigen a CDK4/6, EGFR, PARP), en donde cualquiera de los compuestos anteriores y el antiproliferativo se administran en una cantidad que, en conjunto, es suficiente para ralentizar la progresión del cáncer migratorio. En ciertas realizaciones, cualquiera de los compuestos anteriores y el antiproliferativo se administran en el plazo de 28 días entre sí en cantidades que en conjunto son eficaces para tratar al sujeto.
- 60 En ciertas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es cualquiera de los compuestos anteriores de la invención. En ciertas realizaciones de la divulgación de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es cualquiera de los compuestos anteriores de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III o Fórmula V. En otras realizaciones de la divulgación, el compuesto es cualquier compuesto de cualquiera de las Tablas 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Tablas 1-7, 9 o 10). En algunas realizaciones

de la divulgación, el compuesto es cualquier compuesto de la Tabla 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de la divulgación, de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es cualquiera de los compuestos 7-9, 11, 15, 16, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 43, 47, 48, 51, 52, 54, 67, 69, 70, 79, 80, 85, 124, 132, 149, 150, 187, 188, 190, 192-195, 199, 210-213, 215, 217, 324, 447 o 448 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otras realizaciones de la divulgación, de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es cualquiera de los compuestos 16, 28, 29, 33, 34, 43, 47, 85, 124, 149, 150, 210- 213, 215, 217, 324, 447 o 448 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En ciertas realizaciones de cualquiera de la divulgación de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es cualquiera de los compuestos 26, 28, 34, 92, 96, 124, 125, 149, 150, 161, 163, 207, 324, 447 o 448 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En ciertas realizaciones de la divulgación de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es cualquiera de los compuestos 28, 34, 124, 149 o 150 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones de la divulgación de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es el compuesto 34, un estereoisómero del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de la divulgación de cualquiera de los métodos anteriores, el inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa es cualquiera de los compuestos 219-224, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Términos químicos

Como se usa en la presente, se pretende que el término "compuesto" incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros, están incluidos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente divulgación que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. En los compuestos descritos en la presente también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas y enlaces dobles C=N, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente divulgación. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente divulgación y pueden aislarse como una mezcla de isómero o como formas isoméricas separadas.

Los compuestos de la presente divulgación también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente y la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen parejas cetona-enol, parejas amida-ácido imídico, parejas lactama-lactima, parejas amida-ácido imídico, parejas enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, como, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

Los compuestos de la presente divulgación también incluyen todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. "Isótopos" se refiere a átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa resultantes de un número diferente de neutrones en los núcleos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Los compuestos y sales de la presente divulgación pueden prepararse en combinación con moléculas de agua o solvente para formar solvatos e hidratos mediante métodos rutinarios.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la presente divulgación se divulan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la presente divulgación incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C₁₋₆" divulgue individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆. En la presente, se pretende que una frase de la forma "X opcionalmente sustituido" (por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido) sea equivalente a "X, donde X está opcionalmente sustituido" (por ejemplo, "alquilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido"). No se pretende que signifique que la característica "X" (por ejemplo, alquilo) per se sea opcional.

El término "acilo", como se usa en la presente, representa un hidrógeno o un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo haloalquilo), como se define en la presente, que está unido al grupo molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente, y se ejemplifica por formilo (es decir, un grupo carboxialdehído), acetilo,

trifluoroacetilo, propionilo y butanoílo. Los grupos acilo no sustituidos ejemplares incluyen de 1 a 7, de 1 a 11 o de 1 a 21 carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo está sustituido además con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente.

5 Los ejemplos no limitativos de grupos acilo opcionalmente sustituidos incluyen alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilacilo, arilalcoxicarbonilo, ariloílo, carbamoílo, carboxialdehído, (heterocicil) imino y (heterocicil)oiló:

10 El grupo "alcoxicarbonilo", que como se usa en la presente, representa un alcoxi, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un átomo de carbonilo (por ejemplo, -C(O)-OR, donde R es H o un grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₁₀ o C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido). Los alcoxicarbonilos no sustituidos ejemplares incluyen de 1 a 21 carbonos (por ejemplo, de 1 a 11 o de 1 a 7 carbonos). En algunas realizaciones, el grupo alcoxi está sustituido además con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente.

15 El grupo "alcoxicarbonilacilo", como se usa en la presente, representa un grupo acilo, como se define en la presente, que está sustituido con un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente (por ejemplo, -C(O)-alquil-C(O)-OR, donde R es un grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₁₀ o C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido). Los alcoxicarbonilacilos no sustituidos ejemplares incluyen de 3 a 41 carbonos (por ejemplo, de 3 a 10, de 3 a 13, de 3 a 17, de 3 a 21 o de 3 a 31 carbonos, como alcoxicarbonil C₁₋₆-acilo C₁₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₁₀-acilo C₁₋₁₀, o alcoxicarbonil C₁₋₂₀-acilo C₁₋₂₀). En algunas realizaciones, cada grupo alcoxi y alquilo está sustituido además independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, como se describe en la presente (por ejemplo, un grupo hidroxi) para cada grupo.

20 El grupo "arylalcoxicarbonilo", como se usa en la presente, representa un grupo arilalcoxi, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un carbonilo (por ejemplo, -C(O)-O-alquil-ariilo). Los grupos arilalcoxi no sustituidos ejemplares incluyen de 8 a 31 carbonos (por ejemplo, de 8 a 17 o de 8 a 21 carbonos, como aril C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₂₀). En algunas realizaciones, el grupo arilalcoxicarbonilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se define en la presente.

25 El grupo "ariloílo", como se usa en la presente, representa un grupo arilo, como se define en la presente, que está unido al grupo molecular original a través de un grupo carbonilo. Los grupos ariloílo no sustituidos ejemplares tienen de 7 a 11 carbonos. En algunas realizaciones, el grupo arilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se define en la presente.

30 El grupo "carbamoílo", como se usa en la presente, representa -C(O)-N(R^{N1})₂, donde el significado de cada R^{N1} se encuentra en la definición de "amino" proporcionada en la presente.

35 El grupo "carboxialdehído", como se usa en la presente, representa un grupo acilo que tiene la estructura -CHO.

40 El grupo "(heterocicil) imino", como se usa en la presente, representa un grupo heterociclico, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un grupo imino. En algunas realizaciones, el grupo heterociclico puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente.

45 El grupo "(heterocicil)oiló", como se usa en la presente, representa un grupo heterociclico, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, el grupo heterociclico puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente.

50 El término "alquilo", como se usa en la presente, incluye grupos saturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 20 carbonos (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 6), a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquilo están ejemplificados por metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, sec-, iso- y terc-butilo y neopentilo, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o, en el caso de grupos alquilo de dos carbonos o más, cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: (1) alcoxi C₁₋₆; (2) alquilsulfinilo C₁₋₆; (3) amino, como se define en la presente (por ejemplo, amino no sustituido (es decir, -NH₂) o un amino sustituido (es decir, -N(R^{N1})₂, donde R^{N1} es como se define para amino); (4) aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; (5) azido; (6) halo; (7) (heterocicil C₂₋₉)oxi; (8) hidroxi, opcionalmente sustituido con un grupo protector O-; (9) nitro; (10) oxo (por ejemplo, carboxialdehído o acilo); (11) espirociclico C₁₋₇; (12) tioalcoxi; (13) tiol; (14) -CO₂R^{A'}, opcionalmente sustituido con un grupo protector O- y donde R^{A'} se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆), (c) arilo C₆₋₁₀, (d) hidrógeno, (e) alq C₁₋₆-arilo-C₆₋₁₀, (f) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g) polietilenglicol de- (CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', donde s1 es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s2 y s3, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, o de 1 a 10), y R' es H o alquilo C₁₋₂₀, y (h) amino-polietilenglicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, donde s1 es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s2 y s3, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; (15) -C(O)NR^{B'}R^{C'}, donde cada uno de R^{B'} y R^{C'} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de (a)

hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀ y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₍₆₋₁₀₎; (16) -SO₂R^{D'}, donde R^{D'} se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, y (d) hidroxi; (17) -SO₂NR^ER^{F'}, donde cada uno de R^E y R^{F'} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀ y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₍₆₋₁₀₎; (18) -C(O)R^{G'}, donde R^{G'} se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆), (c) arilo C₆₋₁₀, (d) hidrógeno, (e) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, (f) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g) polietilenglicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, o de 1 a 10), y R' es H o alquilo C₁₋₂₀, y (h) amino-polietilenglicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; (19) -NR^HC(O)R', donde R^H se selecciona del grupo que consiste de (a1) hidrógeno y (b1) alquilo C₁₋₆, y R' se selecciona del grupo que consiste de (a2) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b2) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆), (c2) arilo C₆₋₁₀, (d2) hidrógeno, (e2) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, (f2) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g2) polietilenglicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; (20) -NR^JC(O)OR^{K'}, donde R' se selecciona del grupo que consiste de (a1) hidrógeno y (b1) alquilo C₁₋₆, y R^{K'} se selecciona del grupo que consiste de (a2) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b2) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆), (c2) arilo C₆₋₁₀, (d2) hidrógeno, (e2) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, (f2) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g2) polietilenglicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y R' es H o alquilo C₁₋₂₀, y (h2) amino-polietilenglicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃, independientemente, es un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y (21) amidina. En algunas realizaciones, cada uno de estos grupos puede sustituirse adicionalmente como se describe en la presente. Por ejemplo, el grupo alquieno de un alcarilo C₁ puede sustituirse adicionalmente con un grupo oxo para proporcionar el sustituyente ariloílo respectivo.

El término "alquieno" y el prefijo "alqu-", como se usan en la presente, representan un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y se exemplifica por metileno, etileno e isopropileno.. El término "alquieno C_{x-y}" y el prefijo "alqu C_{x-y}" representan grupos alquieno que tienen entre x e y carbonos. Los valores ejemplares para x son 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y los valores ejemplares para y son 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, o 20 (por ejemplo, alquieno C₁₋₆, C₁₋₁₀, C₂₋₂₀, C₂₋₆, C₂₋₁₀ o C₂₋₂₀). En algunas realizaciones, el alquieno puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente para un grupo alquilo.

Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo y alquieno opcionalmente sustituidos incluyen acilaminoalquilo, aciloxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, carbamoilalquilo, carboxialquilo, carboxiaminoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, perfluoroalquilo y sulfoalquilo.

El grupo "acilaminoalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo acilo, como se define aquí, unido a un grupo amino que a su vez está unido al grupo molecular original a través de un grupo alquieno, como se define en la presente (es decir, -alquil-N(R^{N1})-C(O)-R, donde R es H o un grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₁₀ o C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido (por ejemplo, haloalquilo) y R^{N1} es como se define en la presente). Los grupos acilaminoalquilo no sustituidos ejemplares incluyen de 1 a 41 carbonos (por ejemplo, de 1 a 7, de 1 a 13, de 1 a 21, de 2 a 7, de 2 a 13, de 2 a 21 o de 2 a 41 carbonos). En algunas realizaciones, el grupo alquieno está además sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente, y/o el grupo amino es -NH₂ o -NHR^{N1}, donde R^{N1} es, independientemente, OH, NO₂, NH₂, NR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, alquilo, arilo, acilo (por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo u otros descritos en la presente), o alcoxicarbonilalquilo, y cada R^{N2} puede ser H, alquilo o arilo.

El grupo "aciloxialquilo", como se usa en la presente, representa un grupo acilo, como se define en la presente, unido a un átomo de oxígeno que a su vez está unido al grupo molecular original a través de un grupo alquieno (es decir, -alquil-O-C(O)-R, donde R es H o un grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₁₀ o C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido). Los grupos aciloxialquilo no sustituidos ejemplares incluyen de 1 a 21 carbonos (por ejemplo, de 1 a 7 o de 1 a 11 carbonos). En algunas realizaciones, el grupo alquieno está además independientemente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente.

El grupo "alcoxialquilo", como se usa en la presente, representa un grupo alquilo que está sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo no sustituidos ejemplares incluyen entre 2 y 40 carbonos (por ejemplo, de 2 a 12 o de 2 a 20 carbonos, como alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, o alcoxi C₁₋₂₀-alquilo C₁₋₂₀. En

algunas realizaciones, el alquilo y el alcoxi pueden estar sustituidos cada uno adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente para el grupo respectivo.

5 El grupo "alcoxicarbonilalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, está sustituido con un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente (por ejemplo, -alquil-C(O)-OR, donde R es un grupo alquilo C₁₋₂₀, C₁₋₁₀ o C₁₋₆ opcionalmente sustituido). Los alcoxicarbonilalquilo no sustituidos ejemplares incluyen de 3 a 41 carbonos (por ejemplo, de 3 a 10, de 3 a 13, de 3 a 17, de 3 a 21 o de 3 a 31 carbonos, como alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, o alcoxicarbonil C₁₋₂₀-alquilo C₁₋₂₀). En algunas realizaciones, cada grupo alquilo y alcoxi está sustituido además independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente (por ejemplo, un grupo hidroxi).

10 15 El grupo "alquilsulfinalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo alquilsulfinilo. Los grupos alquilsulfinalquilo no sustituidos ejemplares tienen de 2 a 12, de 2 a 20 o de 2 a 40 carbonos. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente.

20 25 30 El grupo "aminoalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo amino, como se define en la presente. El alquilo y el amino pueden estar sustituidos cada uno adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para el grupo respectivo (por ejemplo, CO₂R^A, donde R^A se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno, y (d) alque C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, carboxi, y/o un grupo protector de N).

35 40 45 El grupo "carbamoilalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo carbamoilo, como se define en la presente. El grupo alquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente.

50 55 60 El grupo "carboxialquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo carboxi, como se define en la presente. El grupo alquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente, y el grupo carboxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos protectores de O.

65 70 75 El grupo "carboxiaminoalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo aminoalquilo, como se define en la presente, sustituido con un carboxi, como se define en la presente. El carboxi, alquilo y amino pueden estar sustituidos cada uno adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para el grupo respectivo (por ejemplo, CO₂R^A, donde R^A se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno, y (d) alque C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, carboxi, y/o un grupo protector de N, y/o un grupo protector de O).

80 85 90 El grupo "haloalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo halógeno (es decir, F, Cl, Br o I). Un haloalquilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o, en el caso de grupos alquilo de dos carbonos o más, cuatro halógenos. Los grupos haloalquilo incluyen perfluoroalquilos (por ejemplo, -CF₃), -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃ y -CHICH₃. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para los grupos alquilo.

95 100 105 El grupo "hidroxialquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con de uno a tres grupos hidroxi, con la condición de que no más de un grupo hidroxi pueda estar unido a un solo átomo de carbono del grupo alquilo, y se exemplifica por hidroximetilo y dihidroxipropilo. En algunas realizaciones, el grupo hidroxialquilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes (por ejemplo, grupos protectores de O) como se define en la presente para un alquilo.

110 115 120 El grupo "perfluoroalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, donde cada radical hidrógeno unido al grupo alquilo ha sido reemplazado por un radical fluoruro. Los grupos perfluoroalquilo están exemplificados por trifluorometilo, pentafluoroetilo.

125 130 135 El grupo "sulfoalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo sulfo de -SO₃H. En algunas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido además con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente, y el grupo sulfo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos protectores de O (por ejemplo, como se describe en la presente).

140 145 150 El término "alquenilo", como se usa en la presente, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de, a menos que se especifique lo contrario, de 2 a 20 carbonos (por ejemplo, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono y está exemplificado por etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. Los alquenilos incluyen isómeros tanto cis como trans. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes que se seleccionan,

independientemente, de amino, arilo, cicloalquilo o heterociclico (por ejemplo, heteroarilo), como se define en la presente, o cualquiera de los grupos sustituyentes de alquilo ejemplares descritos en la presente.

5 Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo opcionalmente sustituidos incluyen alcoxicarbonilalquenilo, aminoalquenilo e hidroxialquenilo:

10 El grupo "alcoxicarbonilalquenilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquenilo, como se define en la presente, que está sustituido con un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente (por ejemplo, -alquenil-C(O)-OR, donde R es un grupo alquilo C₁₋₂₀, C₁₋₁₀ o C₁₋₆ opcionalmente sustituido). Los 15 alcoxicarbonilalquenilos no sustituidos ejemplares incluyen de 4 a 41 carbonos (por ejemplo, de 4 a 10, de 4 a 13, de 4 a 17, de 4 a 21 o de 4 a 31 carbonos, como alcoxicarbonil C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₁₀-alquenilo C₂₋₁₀ o alcoxicarbonil C₁₋₂₀-alquenilo C₂₋₂₀). En algunas realizaciones, cada grupo alquilo, alquenilo y alcoxi está sustituido además independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente (por ejemplo, un grupo hidroxi).

15 El grupo "aminoalquenilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquenilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo amino, como se define en la presente. El alquenilo y el amino pueden estar 20 sustituidos cada uno además con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para el grupo respectivo (por ejemplo, CO₂R^A, donde R^A se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno, y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, carboxi, y/o un grupo protector de N).

25 El grupo "hidroxialquenilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquenilo, como se define en la presente, sustituido con de uno a tres grupos hidroxi, con la condición de que no más de un grupo hidroxi pueda estar unido a un solo átomo de carbono del grupo alquilo, y está ejemplificado por dihidroxipropenilo e hidroxisopentenilo. En algunas realizaciones, el grupo hidroxialquenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos 30 sustituyentes (por ejemplo, grupos protectores de O) como se define en la presente para un alquilo.

35 El término "alquinilo", como se usa en la presente, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen un enlace triple carbono-carbono y está ejemplificado por etinilo y 1-propinilo. Los grupos alquinilo pueden estar 40 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, de arilo, cicloalquilo o heterociclico (por ejemplo, heteroarilo), como se define en la presente, o cualquiera de los grupos 45 sustituyentes de alquilo ejemplares descritos en la presente.

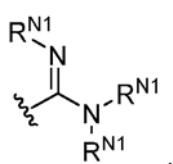
35 Ejemplos no limitativos de grupos alquinilo opcionalmente sustituidos incluyen alcoxicarbonilalquinilo, aminoalquinilo e hidroxialquinilo:

40 El grupo "alcoxicarbonilalquinilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquinilo, como se define en la presente, que está sustituido con un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente (por ejemplo, -alquinil-C(O)-OR, donde R es un grupo alquilo C₁₋₂₀, C₁₋₁₀ o C₁₋₆ opcionalmente sustituido). Los 45 alcoxicarbonilalquinilos no sustituidos ejemplares incluyen de 4 a 41 carbonos (por ejemplo, de 4 a 10, de 4 a 13, de 4 a 17, de 4 a 21 o de 4 a 31 carbonos, como alcoxicarbonil C₁₋₆-alquinilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₁₀-alquinilo C₂₋₁₀ o alcoxicarbonil C₁₋₂₀-alquinilo C₂₋₂₀). En algunas realizaciones, cada grupo alquilo, alquinilo y alcoxi se sustituye además independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente (por ejemplo, un grupo hidroxi).

50 El grupo "aminoalquinilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquinilo, como se define en la presente, sustituido con un grupo amino, como se define en la presente. El alquinilo y el amino pueden estar 55 sustituidos adicionalmente cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para el grupo respectivo (por ejemplo, CO₂R^A, donde R^A se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno, y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, carboxi, y/o un grupo protector de N).

55 El grupo "hidroxialquinilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquinilo, como se define en la presente, sustituido con de uno a tres grupos hidroxi, con la condición de que no más de un grupo hidroxi pueda estar unido a un único átomo de carbono del grupo alquilo. En algunas realizaciones, el grupo hidroxialquinilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes (por ejemplo, grupos protectores de O) como se define en la presente para un alquilo.

60 El término "amidino", como se usa en la presente, representa un grupo con la estructura



en donde cada R^{N1} es, independientemente, H, OH, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, un grupo protector de N, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, cicloalquilo, alquicloalquilo, carboxialquilo (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un grupo protector de O, como grupos arilalcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos o cualquiera de los descritos en la presente), sulfoalquilo, acilo (por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo u otros descritos en la presente), alcoxcarbonilalquilo (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un grupo protector de O, como grupos arilalcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos o cualquiera de los descritos en la presente), heterociclico (por ejemplo, heteroarilo) o alquiheterociclico (por ejemplo, alquiheteroarilo), en donde cada uno de estos grupos R^{N1} enumerados puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente para cada grupo o dos R^{N1} se combinan para formar un heterociclico o un grupo protector de N, y en donde cada R^{N2} es, independientemente, H, alquilo o arilo. Los ejemplos no limitativos de grupos amidino opcionalmente sustituidos incluyen guanidino, 2-amino-imidazoilo, 2-iminoimidazolidino, 2-imino-1,3-diazinan-1-il, 3-amino-1,2,4-triazol-4-il, imidazol-2-il, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il, 1,2,4-triazol-3-il, 5-amino-3,4-dihidro-pirrol-5-il, imidazol-1-il, carbamimidoilsulfanilo, carbamoilamino, carbamotioilamino, 2-amino-1,3-benzotiazol-2-il, 2-amino-1,3-tiazol-2-il, 2-amino-1,3-benzodiazol-2-il y 2-aminopiridilo.

El término "amino", como se usa en la presente, representa -N(R^{N1})₂, donde cada R^{N1} es, independientemente, H, OH, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, un grupo protector de N, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, cicloalquilo, alquicloalquilo, carboxialquilo (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un grupo protector de O, como grupos arilalcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos o cualquiera de los descritos en la presente), sulfoalquilo, acilo (por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo u otros descritos en la presente), alcoxcarbonilalquilo (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un grupo protector de O, como grupos arilalcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos o cualquiera de los descritos en la presente), heterociclico (por ejemplo, heteroarilo) o alquiheterociclico (por ejemplo, alqueteroarilo), en donde cada uno de estos grupos R^{N1} enumerados puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente para cada grupo; o dos R^{N1} se combinan para formar un heterociclico o un grupo protector de N, y en donde cada R^{N2} es, independientemente, H, alquilo o arilo. Los grupos amino de la invención pueden ser un amino no sustituido (es decir, -NH₂) o un amino sustituido (es decir, -N(R^{N1})₂). En una realización preferida, amino es -NH₂ o -NHR^{N1}, donde R^{N1} es, independientemente, OH, NO₂, NH₂, NR^{N2}₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, alquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, acilo (por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo u otros descritos en la presente), alcoxcarbonilalquilo (por ejemplo, t-butoxicarbonilalquilo) o arilo, y cada R^{N2} puede ser H, alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆) o arilo C₆₋₁₀.

Los ejemplos no limitativos de grupos amino opcionalmente sustituidos incluyen acilamino y carbamilo:

El grupo "acilamino", que como se usa en la presente, representa un grupo acilo, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un grupo amino, como se define en la presente (es decir, -N(R^{N1})-C(O)-R, donde R es H o un grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₁₀ o C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido (por ejemplo, haloalquilo) y R^{N1} es como se define en la presente). Los grupos acilamino no sustituidos ejemplares incluyen de 1 a 41 carbonos (por ejemplo, de 1 a 7, de 1 a 13, de 1 a 21, de 2 a 7, de 2 a 13, de 2 a 21 o de 2 a 41 carbonos). En algunas realizaciones, el grupo alquilo está sustituido además con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente, y/o el grupo amino es -NH₂ o -NHR^{N1}, donde R^{N1} es, independientemente, OH, NO₂, NH₂, NR^{N2}₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, alquilo, arilo, acilo (por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo u otros descritos en la presente), o alcoxcarbonilalquilo, y cada R^{N2} puede ser H, alquilo o arilo.

El grupo "carbamilo", que como se usa en la presente, se refiere a un grupo carbamato que tiene la estructura -NR^{N1}C(=O)OR o -OC(=O)N(R^{N1})₂, donde el significado de cada R^{N1} se encuentra en la definición de "amino" proporcionada en la presente, y R es alquilo, cicloalquilo, alquicloalquilo, arilo, alcarilo, heterociclico (por ejemplo, heteroarilo) o alquiheterociclico (por ejemplo, alquiheteroarilo), como se define en la presente.

El término "aminoácido", como se describe en la presente, se refiere a una molécula que tiene una cadena lateral, un grupo amino y un grupo de ácido (por ejemplo, un grupo carboxi de -CO₂H o un grupo sulfo de -SO₃H), en donde el aminoácido está unido al grupo molecular original por la cadena lateral, el grupo amino o el grupo de ácido (por ejemplo, la cadena lateral). En algunas realizaciones, el aminoácido está unido al grupo molecular original mediante un grupo carbonilo, donde la cadena lateral o el grupo amino está unido al grupo carbonilo. Las cadenas laterales ejemplares incluyen un alquilo, arilo, heterociclico, alcarilo, alquiheterociclico, aminoalquilo, carbamoilalquilo y carboxialquilo opcionalmente sustituidos. Los aminoácidos ejemplares incluyen alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, hidroxinorvalina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, norvalina, ornitina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Los grupos de aminoácidos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o, en el caso de grupos de aminoácidos de dos carbonos o más, cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: (1) alcoxi C₁₋₆; (2) alquilsulfínico C₁₋₆; (3) amino, como se define en la presente (por ejemplo, amino no sustituido (es decir, -NH₂) o un amino sustituido (es decir, -N(R^{N1})₂, donde R^{N1} es como se define para amino); (4) aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; (5) azido; (6) halo; (7) (heterociclico C₂₋₉)oxi; (8) hidroxi; (9) nitro; (10) oxo (por ejemplo, carboxialdehído o acilo); (11) espirociclico C₁₋₇; (12) tioalcoxi; (13) tiol; (14) -CO₂R^{A'}, donde R^{A'} se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆),

(c) arilo C₆₋₁₀, (d) hidrógeno, (e) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, (f) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g) polietilenglicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃ es, independientemente, un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, o de 1 a 10), y R' es H o alquilo C₁₋₂₀, y (h) aminopolietilenglicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃ es, independientemente, un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno u alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; (15) -C(O)NR^B'R^C', donde cada uno de R^B' y R^C' se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀ y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (16) -SO₂R^D', donde R^D' se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀ y (d) hidroxi; (17) -SO₂NRE'R^F', donde cada uno de R^E' y R^F' se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀ y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (18) -C(O)RG', donde R^G' se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆), (c) arilo C₆₋₁₀, (d) hidrógeno, (e) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, (f) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g) polietilenglicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃ es, independientemente, un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; (19) -NR^H'C(O)R', donde R^H' se selecciona del grupo que consiste de (a1) hidrógeno y (b1) alquilo C₁₋₆, y R^I' se selecciona del grupo que consiste de (a2) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b2) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆), (c2) arilo C₆₋₁₀, (d2) hidrógeno, (e2) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, (f2) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g2) polietilenglicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃ es, independientemente, un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y R' es H o alquilo C₁₋₂₀, y (h2) amino-polietileno glicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃ es, independientemente, un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; (20) -NR^J'C(O)OR^K', donde R^J' se selecciona del grupo que consiste de (a1) hidrógeno y (b1) alquilo C₁₋₆, y R^K' se selecciona del grupo que consiste de (a2) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), (b2) alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆), (c2) arilo C₆₋₁₀, (d2) hidrógeno, (e2) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, (f2) amino-alquilo C₁₋₂₀, (g2) polietilenglicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃ es, independientemente, un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10), y R' es H o alquilo C₁₋₂₀, y (h2) amino-polietilenglicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, en donde s₁ es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4), cada uno de s₂ y s₃ es, independientemente, un número entero de 0 a 10 (por ejemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, o de 1 a 10), y cada R^{N1} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y (21) amidina. En algunas realizaciones, cada uno de estos grupos puede sustituirse adicionalmente como se describe en la presente.

El término "arilo", como se usa en la presente, representa un sistema de anillo carbocíclico mono-, bicíclico o multicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos y está ejemplificado por fenilo, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo, fenantrenilo, fluorenilo, indanilo e indenilo, y puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: (1) acilo C₁₋₇ (por ejemplo, carboxialdehído); (2) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, azido-qlquilo C₁₋₆, (carboxialdehído)-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, perfluoroalquilo), hidroxi-alquilo C₁₋₆, nitro-alquilo C₁₋₆ o tioalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆); (3) alcoxi C₁₋₂₀ (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆, como perfluoroalcoxi); (4) alquilsulfínico C₁₋₆; (5) arilo C₆₋₁₀; (6) amino; (7) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (8) azido; (9) cicloalquilo C₃₋₈; (10) alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈; (11) halo; (12) heterocíclico C₁₋₁₂ (por ejemplo, heteroarilo C₁₋₁₂); (13) (heterocíclico C₁₋₁₂)oxi; (14) hidroxi; (15) nitro; (16) tioalcoxi C₁₋₂₀ (por ejemplo, tioalcoxi C₁₋₆); (17) -(CH₂)_qCO₂R^A', donde q es un número entero de cero a cuatro, y R^A' se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (18) -(CH₂)_qCONR^B'R^C', donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^B' y R^C' se seleccionan independientemente del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀, y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (19) -(CH₂)_qSO₂R^D', donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^D' se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo, (b) arilo C₆₋₁₀, y (c) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (20) -(CH₂)_qSO₂NRE'R^F', donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^E' y R^F' se selecciona independientemente del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀, y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (21) tiol; (22) ariloxi C₆₋₁₀; (23) cicloalcoxi C₃₋₈; (24) arilo C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; (25) alquilo C₁₋₆-heterocíclico C₁₋₁₂ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo C₁₋₁₂); (26) alquenilo C₂₋₂₀; y (27) alquinilo C₂₋₂₀. En algunas realizaciones, cada uno de estos grupos puede estar sustituido además como se describe en la presente. Por ejemplo, el grupo alquileno de un alcarilo C₁ o un alquiheterocíclico C₁ puede sustituirse adicionalmente con un grupo oxo para producir el respectivo grupo sustituyente ariloílo y (heterocíclico)olio.

El grupo "arylalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo arilo, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un grupo alquieno, como se define en la presente. Los grupos arilalquilo no sustituidos ejemplares tienen de 7 a 30 carbonos (por ejemplo, de 7 a 16 o de 7 a 20 carbonos,

como alqu C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀-arilo C₆₋₁₀, o alquilo C₁₋₂₀-arilo C₆₋₁₀). En algunas realizaciones, el alquíleno y el arilo pueden estar sustituidos cada uno adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente para los grupos respectivos. Otros grupos precedidos por el prefijo "alqu-" se definen de la misma manera, donde "alqu" se refiere a un alquíleno C₁₋₆, a menos que se indique lo contrario, y la estructura química unida es como se define en la presente.

El término "azido" representa un grupo $-N_3$, que también puede representarse como $-N=N=N$.

El término "bicíclico", como se usa en la presente, se refiere a una estructura que tiene dos anillos, que pueden ser aromáticos o no aromáticos. Las estructuras bicíclicas incluyen grupos espirociclico, como se define en la presente, y dos anillos que comparten uno o más puentes, donde tales puentes pueden incluir un átomo o una cadena que incluye dos, tres o más átomos. Los grupos bicíclicos ejemplares incluyen un grupo carbociclico bicíclico, donde el primer y el segundo anillos son grupos carbociclico, como se define en la presente; grupos arilo bicíclicos, donde el primer y el segundo anillos son grupos arilo, como se define en la presente; grupos heterociclico bicíclicos, donde el primer anillo es un grupo heterociclico y el segundo anillo es un grupo carbociclico (por ejemplo, arilo) o heterociclico (por ejemplo, heteroarilo); y grupos heteroarilo bicíclicos, donde el primer anillo es un grupo heteroarilo y el segundo anillo es un carbociclico (por ejemplo, arilo) o heterociclico (por ejemplo, heteroarilo). En algunas realizaciones, el grupo bicíclico puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se define en la presente para los grupos cicloalquilo, heterociclico y arilo.

20 El término "boranilo", como se usa en la presente, representa $-B(R^{B1})_3$, donde cada R^{B1} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de H y alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo boranilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se define en la presente para alquilo.

25 Los términos "carbocíclico" y "carbociclico", como se usan en la presente, se refieren a una estructura monocíclica, bicíclica o tricíclica C₃₋₁₂ opcionalmente sustituida en la que los anillos, que pueden ser aromáticos o no aromáticos, están formados por átomos de carbono. Las estructuras carbocíclicas incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo.

30 El término "carbonilo", como se usa en la presente, representa un grupo C(O), que también puede representarse como C=O.

El término "carboxi", como se usa en la presente, significa $\text{-CO}_2\text{H}$.

35 El término "ciano", como se usa en la presente, representa un grupo -CN.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, representa un grupo hidrocarburo cíclico no aromático saturado o insaturado monovalente de tres a ocho carbonos, a menos que se especifique lo contrario, y está ejemplificado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y bicicloheptilo. Cuando el grupo cicloalquilo incluye un enlace doble carbono-carbono, puede hacerse referencia al grupo cicloalquilo como grupo "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquenilo ejemplares incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con: (1) acilo C₁₋₇ (por ejemplo, carboxialdehido); (2) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, azido-alquilo C₁₋₆, (carboxaldehido)-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, perfluoroalquilo), hidroxi-alquilo C₁₋₆, nitro-alquilo C₁₋₆ o tioalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆); (3) alcoxi C₁₋₂₀ (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆, como perfluoroalcoxi); (4) alquilsulfinilo C₁₋₆; (5) arilo C₆₋₁₀; (6) amino; (7) alqu C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (8) azido; (9) cicloalquilo C₃₋₈; (10) alqu C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈; (11) halo; (12) heterociclico C₁₋₁₂ (por ejemplo, heteroarilo C₁₋₁₂); (13) (heterocicil C₁₋₁₂)oxi; (14) hidroxi; (15) nitro; (16) tioalcoxi C₁₋₂₀ (por ejemplo, tioalcoxi C₁₋₆); (17) -(CH₂)_qCO₂R^A, donde q es un número entero de cero a cuatro, y R^A se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno y (d) alqu C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (18) -(CH₂)_qCONR^BR^C, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^B y R^C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₆₋₁₀, (c) arilo C₆₋₁₀, y (d) alqu C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (19) -(CH₂)_qSO₂R^D, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^D se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₆₋₁₀, (b) arilo C₆₋₁₀ y (c) alqu C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (20) -(CH₂)_qSO₂NR^ER^F, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^E y R^F se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₆₋₁₀, (c) arilo C₆₋₁₀ y (d) alqu C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (21) tiol; (22) arilloxi C₆₋₁₀; (23) cicloalcoxi C₃₋₈; (24) aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; (25) alqu C₁₋₆-heterociclico C₁₋₁₂ (por ejemplo, alqu C₁₋₆-heteroarilo C₁₋₁₂); (26) oxo; (27) alquenilo C₂₋₂₀; y (28) alquinilo C₂₋₂₀. En algunas realizaciones, cada uno de estos grupos puede sustituirse adicionalmente como se describe en la presente. Por ejemplo, el grupo alquieno de un alcarilo C₁ o un alquiheterociclico C₁ puede sustituirse adicionalmente con un grupo oxo para proporcionar el grupo sustituyente ariloílo y (heterocicil)ólio respectivo.

El grupo "cicloalquilalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un grupo alquíleno, como se define en la presente (por ejemplo, un grupo alquíleno de 1 a 4, de 1 a 6, de 1 a 10, o de 1 a 20 carbonos). En algunas realizaciones, el alquíleno y el cicloalquilo pueden estar sustituidos cada uno además con 1, 2, 3 o 4 grupos

sustituyentes como se define en la presente para el grupo respectivo.

El término "diastereoisómero", como se usa en la presente, significa estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y no pueden superponerse entre sí.

5 El término "enantiómero", como se usa en la presente, significa cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (según se determina mediante métodos estándar en la técnica) de por lo menos el 80% (es decir, por lo menos el 90% de un enantiómero y como máximo el 10% del otro enantiómero), preferiblemente por lo menos el 90% y más preferiblemente por lo menos el 98%.

10 El término "halo", como se usa en la presente, representa un halógeno seleccionado de bromo, cloro, yodo o flúor.

15 El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en el que uno o dos de los átomos de carbono constituyentes se han reemplazado cada uno por nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el grupo heteroalquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para los grupos alquilo. Los términos "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", como se usan en la presente, se refieren a grupos alquenilo y alquinilo, como se definen en la presente, respectivamente, en los que uno o dos de los átomos de carbono constituyentes se han reemplazado cada uno por nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, los grupos heteroalquenilo y heteroalquinilo pueden estar además sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para los grupos alquilo.

20 25 Los ejemplos no limitativos de grupos heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo opcionalmente sustituidos incluyen aciloxi, alqueniloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxicarbonilalcoxi, alquiniloxi, aminoalcoxi, arilalcoxi, carboxialcoxi, cicloalcoxi, halociloxi, tioalcoxi, (heterociclo)oxi, perfluoroalcoxi, tioalcoxi ytoheterocicliclalquilo.

30 35 El grupo "aciloxi", que como se usa en la presente, representa un grupo acilo, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un átomo de oxígeno (es decir, -O-C(O)-R, donde R es H o un grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₁₀ o C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido). Los grupos aciloxi no sustituidos ejemplares incluyen de 1 a 21 carbonos (por ejemplo, de 1 a 7 o de 1 a 11 carbonos). En algunas realizaciones, el grupo alquilo está sustituido además con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se describe en la presente.

40 45 El grupo "alqueniloxi", que como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -OR, donde R es un grupo alquenilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ o C₂₋₁₀), a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alqueniloxi ejemplares incluyen eteniloxi y propeniloxi. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo puede sustituirse adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente (por ejemplo, un grupo hidroxi).

50 55 El grupo "alcoxi", que como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -OR, donde R es un grupo alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ o C₁₋₁₀), a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. En algunas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente (por ejemplo, hidroxi o alcoxi).

60 65 El grupo "alcoxialcoxi", que como se usa en la presente, representa un grupo alcoxi que está sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialcoxi no sustituidos ejemplares incluyen entre 2 y 40 carbonos (por ejemplo, de 2 a 12 o de 2 a 20 carbonos, como alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₁₀-alcoxi C₁₋₁₀, o alcoxi C₁₋₂₀-alcoxi C₁₋₂₀). En algunas realizaciones, cada grupo alcoxi puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente.

70 75 El grupo "alcoxicarbonilalcoxi", que como se usa en la presente, representa un grupo alcoxi, como se define en la presente, que está sustituido con un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente (por ejemplo, -O-alquil-C(O)-OR, donde R es un grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₁₀ o C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido). Los alcoxicarbonilalcoxi no sustituidos ejemplares incluyen de 3 a 41 átomos de carbono (por ejemplo, de 3 a 10, de 3 a 13, de 3 a 17, de 3 a 21, o de 3 a 31 carbonos, como alcoxicarbonil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₁₀-alcoxi C₁₋₁₀, o alcoxicarbonil C₁₋₂₀-alcoxi C₁₋₂₀). En algunas realizaciones, cada grupo alcoxi está además independientemente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, como se describe en la presente (por ejemplo, un grupo hidroxi).

80 85 El grupo "alquiniloxi", que como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -OR, donde R es un grupo alquinilo C₂₋₂₀ (por ejemplo, alquinilo C₂₋₆ o C₂₋₁₀), a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de grupos alquiniloxi incluyen etiniloxi y propiniloxi. En algunas realizaciones, el grupo alquinilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente (por ejemplo, un grupo hidroxi).

5 El grupo "aminoalcoxi", que como se usa en la presente, representa un grupo alcoxi, como se define en la presente, sustituido con un grupo amino, como se define en la presente. El alquilo y el amino pueden estar sustituidos cada uno adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para el grupo respectivo (por ejemplo, CO_2R^A , donde R^A se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno, y (d) alqu C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, carboxi).

10 El grupo "arylalcoxi", que como se usa en la presente, representa un grupo alcarilo, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los grupos arilalcoxi no sustituidos ejemplares incluyen de 7 a 30 carbonos (por ejemplo, de 7 a 16 o de 7 a 20 carbonos, como aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₁₀, o aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₂₀). En algunas realizaciones, el grupo arilalcoxi puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se define en la presente.

15 El grupo "ariloxi", que como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -OR', donde R' es un grupo arilo de 6 a 18 carbonos, a menos que se especifique lo contrario. En algunas realizaciones, el grupo arilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes como se define en la presente.

20 El grupo "carboxialcoxi", que como se usa en la presente, representa un grupo alcoxi, como se define en la presente, sustituido con un grupo carboxi, como se define en la presente. El grupo alcoxi puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para el grupo alquilo, y el grupo carboxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos protectores de O.

25 El grupo "cicloalcoxi", que como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -OR, donde R es un grupo cicloalquilo C₃₋₈, como se define en la presente, a menos que se especifique lo contrario. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente. Los grupos cicloalcoxi no sustituidos ejemplares tienen de 3 a 8 carbonos. En alguna realización, el grupo cicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente.

30 El grupo "haloalcoxi", que como se usa en la presente, representa un grupo alcoxi, como se define en la presente, sustituido con un grupo halógeno (es decir, F, Cl, Br o I). Un haloalcoxi puede estar sustituido con uno, dos, tres o, en el caso de grupos alquilo de dos carbonos o más, cuatro halógenos. Los grupos haloalcoxi incluyen perfluoroalcoxis (por ejemplo, -OCF₃), -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃ y -OCHICH₃. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente para los grupos alquilo.

35 El grupo "(heterociclij)oxi", que como se usa en la presente, representa un grupo heterociclico, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heterociclico puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente.

40 El grupo "perfluoroalcoxi", que como se usa en la presente, representa un grupo alcoxi, como se define en la presente, donde cada radical de hidrógeno unido al grupo alcoxi ha sido reemplazado por un radical de fluoruro. Los grupos perfluoroalcoxi se ejemplifican por trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

45 El grupo "alquilsulfinilo", que como se usa en la presente, representa un grupo alquilo unido al grupo molecular original a través de un grupo -S(O)-. Los grupos alquilsulfinilo no sustituidos ejemplares tienen de 1 a 6, de 1 a 10 o de 1 a 20 carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente.

50 El grupo "tioarilalquilo", que como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -SR, donde R es un grupo arilalquilo. En algunas realizaciones, el grupo arilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente.

55 El grupo "tioalcoxi", como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -SR, donde R es un grupo alquilo, como se define en la presente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente.

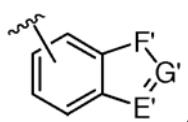
60 El grupo "tioheterociclijalquilo", que como se usa en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -SR, donde R es un grupo heterociclijalquilo. En algunas realizaciones, el grupo heterociclijalquilo puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente.

65 El término "heteroarilo", como se usa en la presente, representa ese subconjunto de heterociclos, como se define en la presente, que son aromáticos: es decir, contienen electrones 4n+2 pi dentro del sistema de anillo mono o multicíclico. Los grupos heteroarilo no sustituidos ejemplares tienen de 1 a 12 (por ejemplo, de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 2 a 12, de 2 a 11, de 2 a 10 o de 2 a 9) carbonos. En alguna realización, el heteroarilo está sustituido

con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define para un grupo heterociclico.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un grupo alquíleno, como se define en la presente. Los grupos heteroarilalquilo no sustituidos ejemplares tienen de 2 a 32 carbonos (por ejemplo, de 2 a 22, de 2 a 18, de 2 a 17, de 2 a 16, de 3 a 15, de 2 a 14, de 2 a 13 o de 2 a 12 carbonos, como alqu C₁₋₆-heteroarilo C₁₋₁₂, alqu C₁₋₁₀-heteroarilo C₁₋₁₂ o alqu C₁₋₂₀-heteroarilo C₁₋₁₂). En algunas realizaciones, el alquíleno y el heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente para el grupo respectivo. Los grupos heteroarilalquilo son un subconjunto de grupos heterociclicalquilo.

El término "heterociclico", como se usa en la presente, representa un anillo de 5, 6 o 7 miembros, a menos que se especifique lo contrario, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de cero a dos enlaces dobles, y los anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres enlaces dobles. Los grupos heterociclico no sustituidos ejemplares tienen de 1 a 12 (por ejemplo, de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 2 a 12, de 2 a 11, de 2 a 10 o de 2 a 9) carbonos. El término "heterociclico" también representa un compuesto heterocíclico que tiene una estructura multicíclica puenteadas en la que uno o más carbonos y/o heteroátomos forman puentes entre dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico, por ejemplo, un grupo quinuclidinilo. El término "heterociclico" incluye grupos bicíclicos, tricíclicos, y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con uno, dos o tres anillos carbocíclicos, por ejemplo, un anillo arilo, un anillo ciclohexano, un anillo ciclohexeno, un anillo ciclopentano, un anillo ciclopenteno u otro anillo heterocíclico monocíclico, como indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolilo, benzofurilo y benzotienilo. Los ejemplos de heterociclos fusionados incluyen tropanos y 1,2,3,5,8a-hexahidroindolizina. Los heterocíclicos incluyen pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, homopiperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinyl, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, quinazolino, cinolinilo, ftalazinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiadiazolilo, furilo, tienilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), purinilo, tiadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo), tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, dihidroindolilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidroisoquinolilo, piranilo, dihidropiranilo, ditiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, y benzotienilo, incluyendo las formas dihidro y tetrahidro de los mismos, en donde uno o más enlaces dobles se reducen y se reemplazan con hidrógenos. Otros heterociclos ejemplares más incluyen: 2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-oxazolilo; 2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazolilo; 2,3,4,5-tetrahidro-5-oxo-1H-pirazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-2-fenil-5-oxo-1H-pirazolilo); 2,3,4,5-tetrahidro-2,4-dioxo-1H-imidazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-2,4-dioxo-5-metil-5-fenil-1H-imidazolilo); 2,3-dihidro-2-tioxo-1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-2-tioxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazolilo); 4,5-dihidro-5-oxo-1H-triazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-3-metil-4-amino 5-oxo-1H-triazolilo); 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3,3-dietilpiridinilo); 2,6-dioxo-piperidinilo (por ejemplo, 2,6-dioxo-3-etyl-3-fenilpiperidinilo); 1,6-dihidro-6-oxopiridimino; 1,6-dihidro-4-oxopirimidinilo (por ejemplo, 2-(metiltio)-1,6-dihidro-4-oxo-5-metilpirimidin-1-il); 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-etylpirimidinilo); 1,6-dihidro-6-oxo-piridazinilo (por ejemplo, 1,6-dihidro-6-oxo-3-etylpiridazinilo); 1,6-dihidro-6-oxo-1,2,4-triazinilo (por ejemplo, 1,6-dihidro-5-isopropil-6-oxo-1,2,4-triazinilo); 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo (por ejemplo, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo y 2,3-dihidro-2-oxo-3,3'-espiropropano-1H-indol-1-il); 1,3-dihidro-1-oxo-2H-iso-indolilo; 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-iso-indolilo; 1H-benzopirazolilo (por ejemplo, 1-(etoxicarbonil)-1H-benzopirazolilo); 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo (por ejemplo, 3-etyl-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo); 2,3-dihidro-2-oxo-benzoxazolilo (por ejemplo, 5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-benzoxazolilo); 2,3-dihidro-2-oxo-benzoxazolilo; 2-oxo-2H-benzopiranilo; 1,4-benzodioxanilo; 1,3-benzodioxanilo; 2,3-dihidro-3-oxo,4H-1,3-benzotiazinilo; 3,4-dihidro-4-oxo-3H-quinazolinilo (por ejemplo, 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-3H-quinazolinilo); 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3H-quinazolilo (por ejemplo, 1-etyl-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3H-quinazolilo); 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxo-7H-purinilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-7H-purinilo); 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxo-1H-purinilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidro-3,7-dimetil-2,6-dioxo-1H-purinilo); 2-oxobenz[c,d]indolilo; 1,1-dioxo-2H-naft[1,8-c,d]isotiazolilo; y 1,8-naftilendicarboxamido. Los heterocíclicos adicionales incluyen 3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-(2H)-ilo y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, homopiperazinilo (o diazepanilo), tetrahidropiranilo, ditiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, oxepanilo, tiepanilo, azocanilo, oxeceanilo y tiocanilo. Los grupos heterocíclicos también incluyen grupos de fórmula



dónde

E' se selecciona del grupo que consiste de -N- y -CH-; F' se selecciona del grupo que consiste de -N=CH-, -NH-CH₂-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH₂NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -O- y -S-; y G' se selecciona del grupo que consiste de -CH- y -N-. Cualquiera de los grupos heterociclico mencionados en la presente

60

65

puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: (1) acilo C₁₋₇ (por ejemplo, carboxialdehido); (2) alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, azido-alquilo C₁₋₆, (carboxaldehido)-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, perfluoroalquilo), hidroxi-alquilo C₁₋₆, nitro-alquilo C₁₋₆ o tioalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆); (3) alcoxi C₁₋₂₀ (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆, como perfluoroalcoxi); (4) alquilsulfinilo C₁₋₆; (5) arilo C₆₋₁₀; (6) amino; (7) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (8) azido; (9) cicloalquilo C₃₋₈; (10) alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈; (11) halo; (12) heterociclico C₁₋₁₂ (por ejemplo, heteroarilo C₂₋₁₂); (13) (heterociclico C₁₋₁₂)oxi; (14) hidroxi; (15) nitro; (16) tioalcoxi C₁₋₂₀ (por ejemplo, tioalcoxi C₁₋₆); (17) -(CH₂)_qCO₂R^A, donde q es un número entero de cero a cuatro, y R^A se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀, (c) hidrógeno y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (18) -(CH₂)_qCONR^BR^C, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^B y R^C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀ y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (19) -(CH₂)_qSO₂R^D, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^D se selecciona del grupo que consiste de (a) alquilo C₁₋₆, (b) arilo C₆₋₁₀ y (c) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (20) -(CH₂)_qSO₂NR^ER^F, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^E y R^F se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) arilo C₆₋₁₀, y (d) alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; (21) tiol; (22) ariloxi C₆₋₁₀; (23) cicloalcoxi C₃₋₈; (24) arilalcoxi; (25) alquilo C₁₋₆-heterociclico C₁₋₁₂ (por ejemplo, alquilo C₁₋₆-heteroarilo C₁₋₁₂); (26) oxo; (27) (heterociclico C₁₋₁₂)imino; (28) alquenilo C₂₋₂₀; y (29) alquinilo C₂₋₂₀. En algunas realizaciones, cada uno de estos grupos puede estar sustituido adicionalmente como se describe en la presente. Por ejemplo, el grupo alquieno de un alcarilo C₁ o un alquiheterociclico C₁ puede sustituirse adicionalmente con un grupo oxo para producir el grupo sustituyente ariloílo y (heterociclico)oiló respectivo.

El grupo "heterociclicalquilo", que como se usa en la presente, representa un grupo heterociclico, como se define en la presente, unido al grupo molecular original a través de un grupo alquieno, como se define en la presente. Los grupos heterociclicalquilo no sustituidos ejemplares tienen de 2 a 32 carbonos (por ejemplo, de 2 a 22, de 2 a 18, de 2 a 17, de 2 a 16, de 3 a 15, de 2 a 14, de 2 a 13 o de 2 a 12 átomos de carbono, como alquilo C₁₋₆-heterociclico C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₀-heterociclico C₁₋₁₂ o alquilo C₁₋₂₀-heterociclico C₁₋₁₂). En algunas realizaciones, el alquieno y el heterociclico pueden estar sustituidos cada uno adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente para el grupo respectivo.

El término "hidrocarburo", como se usa en la presente, representa un grupo que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno.

El término "hidroxi", como se usa en la presente, representa un grupo -OH. En algunas realizaciones, el grupo hidroxi puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes (por ejemplo, grupos protectores de O) como se define en la presente para un alquilo.

El término "isómero", como se usa en la presente, significa cualquier tautómero, estereoisómero, enantiómero o diastereómero de cualquier compuesto de la invención. Se reconoce que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos E/Z) o diastereómeros (por ejemplo, Enantiómeros (es decir, (+) o (-)) o isómeros cis/trans). De acuerdo con la invención, las estructuras químicas representadas en la presente, y por lo tanto los compuestos de la invención, abarcan todos los estereoisómeros correspondientes, es decir, tanto la forma estereomericamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoisomérica pura) como mezclas enantioméricas y estereoisoméricas, por ejemplo, racematos. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de los compuestos de la invención pueden resolverse típicamente en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros mediante métodos bien conocidos, como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros también pueden obtenerse a partir de productos intermedios, reactivos y catalizadores estereomérica o enantioméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

El término "amino N-protector", como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino, como se define en la presente, al que se une uno o dos grupos protectores de N, como se define en la presente.

El término "grupo protector de N", como se usa en la presente, representa aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de N usados comúnmente se describen en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Edition (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999). Los grupos N-protectores incluyen grupos acilo, ariloílo o carbamilo como formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, α-clorobutilo 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo y auxiliares quirales como aminoácidos D, L o D, L protegidos o no protegidos como alanina, leucina y fenilalanina; grupos que contienen sulfonilo como bencenosulfonilo y p-toluenosulfonilo; grupos formadores de carbamato como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-

5 trimetoxibencoxicarbonilo, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibencilcarbonilo, benzhidriloxi carbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmethoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxi carbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, y feniltiocarbonilo, grupos alcarilo como bencilo, trifenilmetilo y benciloximetilo, y grupos sililo como trimetilsililo. Los grupos protectores de N preferidos son formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, alanilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

10 El término "nitro", como se usa en la presente, representa un grupo $-NO_2$.

10 El término "grupo protector de O", como se usa en la presente, representa aquellos grupos destinados a proteger un grupo que contiene oxígeno (por ejemplo, fenol, hidroxilo o carbonilo) contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de O comúnmente usados se divulan en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Edition (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999). Los grupos protectores de O ejemplares incluyen grupos acilo, arilo o carbamilo como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, t-butildimethylsilo, tri-iso-propylsilyloximetilo, 4,4'-dimetoxitritilo, isobutirilo, fenoxiacetilo, 4-isopropilpeenoxyacetilo, dimetilformamidino y 4-nitrobenzoilo; grupos alquilcarbonilo, como acilo, acetilo, propionilo y pivaloilo; grupos arilcarbonilo opcionalmente sustituidos, como benzoilo; grupos sililo, como trimetilsililo (TMS), terc-butildimethylsilo (TBDMS), tri-iso-propylsilyloximetilo (TOM) y triisopropylsilo (TIPS); grupos formadores de éter con el hidroxilo, como metilo, metoximetilo, tetrahidropiranilo, bencilo, p-metoxibencilo y tritilo; alcoxcarbonilos, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-isopropoxicarbonilo, n-butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, sec-butiloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, 2-ethylhexiloxicarbonilo, ciclohexilcarbonilo y metiloxicarbonilo; grupos alcoxialcoxicarbonilo, como metoximetoxicarbonilo, etoximetoxicarbonilo, 2-metoxietoxicarbonilo, 2-etoxyetoxicarbonilo, 2-butoxyetoxicarbonilo, 2-metoxietoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, propargiloxicarbonilo, 2-butenoetoxicarbonilo y 3-metil-2-butenoxicarbonilo; haloalcoxcarbonilos, como 2-cloroetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos arilalcoxcarbonilo opcionalmente sustituidos, como benciloxicarbonilo, p-metilbenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-dinitrobenciloxicarbonilo, 3,5-dimetilbenciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo y fluorenilmethiloxicarbonilo; y grupos ariloxicarbonilo opcionalmente sustituidos, como fenoxicarbonilo, p-nitrofenoxicarbonilo, o-nitrofenoxicarbonilo, 2,4-dinitrofenoxicarbonilo, p-metil-fenoxicarbonilo, m-metilfenoxicarbonilo, o-bromofenoxicarbonilo, 3,5-dimetilfenoxicarbonilo, p-clorofenoxicarbonilo, y 2-cloro-4-nitrofenoxi-carbonilo); éteres de alquilo, arilo y alcarilo sustituidos (por ejemplo, tritilo; metiltiometilo; metoximetilo; benciloximetilo; siloximetilo; 2,2,2-tricloroetoximetilo; tetrahidropiranilo; tetrahydrofuranilo; etoxietilo; 1-[2-(trimetilsilo)etoxietilo; 2-trimetsilsiletilo, t-butil éter; p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo y nitrobencilo); éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo; trietilsililo; triisopropylsilo; dimetilsopropylsilo; t-butildimethylsilo; t-butildifensilsilo; tribencilsilo; trifensilsilo; y difenimetsilsilo); carbonatos (por ejemplo, metilo, metoximetilo, 9-fluorenilmetilo; etilo; 2,2,2-tricloroetilo; 2-(trimetilsilo)etilo; vinilo, alilo, nitrofenilo; bencilo; metoxibencilo; 3,4-dimetoxibencilo; y nitrobencilo); grupos protectores de carbonilo (por ejemplo, grupos acetal y cetal, como dimetilacetal y 1,3-dioxolano; grupos acilal; y grupos ditiano, como 1,3-ditianos y 1,3-ditiolano); grupos protectores de ácido carboxílico (por ejemplo, grupos éster, como éster metílico, éster bencílico, éster t-butílico y ortoésteres; y grupos oxazolina.

45 Los grupos protectores de O y N ejemplares incluyen: Acetilo (Ac); Acilatos; Benzoilo (Bz); Bencilo (Bn, BnI); ésteres de Bencilo; Carbamato; Carbobenciloxi (Cbz); Dimetoxitritilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetil] (DMT); Ditianos; éteres de etoxietilo (EE); Metoximetiléter (MOM); Metoxitritilo [(4-metoxifenil)difenilmetil], (MMT); Éteres de metilo; Metilo (Me); ésteres de metilo; éter de metiltiometilo; Ortoésteres; Oxazolina; Pivaloilo (Piv); Ftalimido; p-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ); p-metoxibencilo (PMB); Alcoholes propargílicos; Grupos sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), terc-butildimethylsilo (TBDMS), tri-iso-propylsilyloximetilo (TOM) y triisopropylsilo (TIPS)); Ésteres de sililo; ésteres de terc-butilo; terc-butiloxicarbonilo (BoC o tBoc); Tetrahidropiranilo (THP); Tosilo (Ts o Tos); Trimetsilsililetoximetilo (SEM); Tritilo (trifenilmetilo, Tr); éter β -metoxietoximetílico (MEM); (4-nitrofenil)sulfonilo o (4-nitrofenil)(dióxido)-lambda(6)-sulfanil (Nosyl); 2-cianoetilo; 2-nitrofenilsulfenilo (Nps); 3,4-dimetoxibencilo (DMPM); y 9-fluorenilmethiloxicarbonilo (FMOC)

55 El término "oxo", como se usa en la presente, representa =O.

60 El prefijo "perfluoro", como se usa en la presente, representa cualquier grupo, como se define en la presente, donde cada radical de hidrógeno unido al grupo alquilo ha sido reemplazado por un radical de fluoruro. Por ejemplo, los grupos perfluoroalquilo están ejemplificados por trifluorometilo y pentafluoroetilo.

60 El término "hidroxilo protegido", como se usa en la presente, se refiere a un átomo de oxígeno unido a un grupo protector de O.

65 El término "espirociclico", como se usa en la presente, representa un dirradical de alquieno C₂₋₇, cuyos extremos están unidos al mismo átomo de carbono del grupo original para formar un grupo espirocíclico, y también

un dirradical heteroalquileno C₁₋₆, cuyos extremos están unidos al mismo átomo. El radical heteroalquileno que forma el grupo espirociclico puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el grupo espirociclico incluye de uno a siete carbonos, excluyendo el átomo de carbono al que está unido el dirradical. Los grupos espirociclico de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes proporcionados en la presente como sustituyentes opcionales para los grupos cicloalquilo y/o heterociclico.

El término "estereoisómero", como se usa en la presente, se refiere a todas las posibles formas isoméricas así como conformacionales diferentes que puede poseer un compuesto (por ejemplo, un compuesto de cualquier fórmula descrita en la presente), en particular todas las formas estereoquímica y conformacionalmente isoméricas posibles, todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, todas las últimas incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El término "sulfonilo", como se usa en la presente, representa un grupo -S(O)₂- . El término "tiol", como se usa en la presente, representa un grupo -SH.

Definiciones

El término "cáncer" se refiere a cualquier cáncer provocado por la proliferación de células neoplásicas malignas, como tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leuquimias y linfomas.

La "migración celular", como se usa en esta solicitud, implica la invasión por las células cancerosas del tejido circundante y el cruce de la pared del vaso para salir de la vasculatura en los órganos distales de la célula cancerosa.

Por "cánceres de migración celular" se entienden los cánceres que migran por invasión de las células cancerosas al tejido circundante y el cruce de la pared del vaso para salir de la vasculatura en los órganos distales de la célula cancerosa.

Como se usa en la presente, "cáncer resistente a fármacos" se refiere a cualquier cáncer que sea resistente a un antiproliferativo en la Tabla 11.

Como se usa en la presente, "nódulo metastásico" se refiere a una añadeción de células tumorales en el cuerpo en un sitio diferente al sitio del tumor original.

Como se usa en la presente, "tumor metastásico" se refiere a un tumor o cáncer en el que las células cancerosas que forman el tumor tienen un alto potencial o han comenzado a hacer metástasis o diseminarse de una localización a otra localización o localizaciones dentro de un sujeto, a través de la sistema linfático o vía diseminación hematogena, por ejemplo, creando tumores secundarios dentro del sujeto. Tal comportamiento metastásico puede ser indicativo de tumores malignos. En algunos casos, el comportamiento metastásico puede estar asociado con un aumento en la migración celular y/o comportamiento de invasión de las células tumorales.

Los ejemplos de cánceres que pueden definirse como metastásicos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, incluyendo glioblastomas y medulolablastomas, cáncer de cuello uterino, coriocarcinoma, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico, neoplasias hematológicas, mieloma múltiple, leucemia, neoplasias intraepiteliales, cáncer de hígado, linfomas, neuroblastomas, cáncer oral, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer de piel incluyendo melanoma, cáncer basocelular, cáncer de células escamosas, cáncer testicular, tumores estromales, tumores de células germinales, cáncer de tiroides y cáncer renal.

Como se usa en la presente, "cáncer migratorio" se refiere a un cáncer en el que las células cancerosas que forman el tumor migran y posteriormente crecen como implantes malignos en un sitio distinto que el sitio del tumor original. Las células cancerosas migran sembrando la superficie de los espacios peritoneal, pleural, pericárdico o subaracnoidal para diseminarse hacia las cavidades corporales; mediante invasión del sistema linfático a través de la invasión de células linfáticas y el transporte a los ganglios linfáticos regionales y distantes y luego a otras partes del cuerpo; mediante diseminación hematogena por invasión de células sanguíneas; o mediante invasión del tejido circundante. Los cánceres migratorios incluyen tumores metastásicos y cánceres de migración celular, como cáncer de ovario, mesotelioma y cáncer de pulmón primario, cada uno de los cuales se caracteriza por migración celular.

"Cáncer de migración celular no metastásico", como se usa en la presente, se refiere a cánceres que no migran mediante el sistema linfático o mediante diseminación hematogena.

La "proliferación", como se usa en esta solicitud, implica la reproducción o multiplicación de formas

similares (células) debido a los elementos constitutivos (celulares).

Como se usa en la presente, "ralentizar la propagación de la metástasis" se refiere a reducir o detener la formación de nuevos loci; o reducir, detener o revertir la carga tumoral.

5 Como se usa en la presente, "ralentizar la propagación del cáncer migratorio" se refiere a reducir o detener la formación de nuevos loci; o reducir, detener o revertir la carga tumoral.

10 Como se usa en la presente, "sustancialmente enantioméricamente puro", se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) en la que más del 85% (por ejemplo, más del 90%, más del 95%, hasta e incluyendo el 100%, es decir, dentro de los límites de detección) de las moléculas del inhibidor del transporte de creatina o del inhibidor de la creatina quinasa en la composición tienen el mismo sentido de quiralidad.

15 Como se usa en la presente, y como es bien entendido en la técnica, "tratar" una afección o "tratamiento" de la afección (por ejemplo, las afecciones descritas en la presente, como el cáncer) es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, como resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones; disminución de la extensión de la enfermedad, trastorno o afección; estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, trastorno o afección; prevenir la propagación de enfermedades, trastornos o afecciones; retrasar o ralentizar el progreso de la enfermedad, trastorno o afección; mejora o paliación de la enfermedad, trastorno o afección; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Paliar" una enfermedad, trastorno, o afección significa que la extensión y/o las manifestaciones clínicas no deseables de la enfermedad, trastorno o afección se disminuyen y/o el curso temporal de la progresión se ralentiza o alarga, en comparación con la extensión o el curso temporal en ausencia de tratamiento.

20 25 Como se usa en la presente, "siembra tumoral" se refiere al derrame de grupos de células tumorales y su posterior crecimiento como implantes malignos en un sitio distinto del sitio del tumor original.

30 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los métodos y materiales se describen en la presente para su uso en la presente divulgación; también pueden usarse otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitativos de ninguna manera.

35 En la descripción siguiente se exponen los detalles de una o más realizaciones de la invención. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

40 Las Figuras 1A-E son un conjunto de diagramas y fotografías que muestran que miR-483-5p, miR-551a y CKB son clínicamente relevantes y pueden inhibirse terapéuticamente. a, los niveles de miR-483-5p y miR-551a en 37 muestras de tumores primarios y 30 muestras de metástasis hepáticas se cuantificaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. b, se midieron los niveles de expresión de CKB en 37 muestras de tumores primarios y 30 muestras de metástasis hepáticas mediante PCR cuantitativa en tiempo real. c, Metástasis hepática en ratones inyectados con células LvM3b y tratados con una única dosis de AAV que expresa doblemente miR-483-5p y miR-551a un día después de la inyección de células. d, Mediciones bioluminiscentes de metástasis hepática en ratones inyectados con 5×10^5 células LvM3b y tratados con ciclocreatina diariamente durante dos semanas. Los ratones se sacrificaron y se extirparon los hígados para imagenología ex vivo al final del tratamiento. e, Mediciones bioluminiscentes de metástasis hepática en ratones inyectados con 5×10^5 células LvM3b y tratados con el inhibidor del transportador de creatina ácido beta-guanidinopropiónico ((β -GPA) diariamente durante dos semanas. Barras de error, s.e.m.; todos los valores de P se basan en pruebas t de Student unilaterales. *P<0,05; **P<0,001; ***P<0,0001.

45 55 La Figura 2 es un diagrama y una fotografía que muestran que el tratamiento con β -GPA suprimió la metástasis del cáncer colorrectal. Mediciones bioluminiscentes de metástasis hepática en los ratones inyectados con 5×10^5 células LvM3b y tratados con β -GPA al día durante tres semanas. Los ratones se sacrificaron a las tres semanas y se extrajo el hígado para imagenología bioluminiscente e histología macroscópica. Las barras de error representan el s.e.m.; todos los valores de P se basan en pruebas t de Student unilaterales. *P<0,05.

50 60 65 Las Figuras 3A-C son un conjunto de diagramas y fotografías que muestran que el transportador de creatina, SLC6a8, es necesario para la metástasis del cáncer colorrectal y de páncreas. a) Metástasis hepática por células LvM3b altamente agresivas que expresan horquillas cortas dirigidas al canal transportador de creatina, SLC6a8. La metástasis hepática se monitorizó mediante imagenología bioluminiscente y los ratones se sacrificaron tres semanas después de la inoculación de las células cancerosas. Se extrajeron los hígados para histología macroscópica. b) Metástasis hepática en ratones inyectados con 5×10^5 SW480 células transducidas con un ARNhc dirigido a SLC6A8. La progresión metastásica se monitorizó mediante imagenología bioluminiscente. Los

ratones se sacrificaron 28 días después de la inyección y se extirparon los hígados para imagenología bioluminiscente e histología macroscópica. c) Metástasis hepática en ratones inyectados con 5×10^5 células de cáncer de páncreas PANC1 transducidas con un ARNhc dirigido a SLC6a8. La progresión metastásica se monitorizó mediante imagenología bioluminiscente y los ratones se sacrificaron como se ha descrito anteriormente. Las barras de error representan la s.e.m.; todos los valores de P se basan en pruebas t de Student unilaterales. *P<0,05; **P<0,001; ***P<0,0001.

La Figura 4 es un diagrama que muestra que SLC6a8 se regula por incremento en las metástasis hepáticas en comparación con los tumores primarios. La expresión de SLC6a8 en 36 tumores primarios y 30 metástasis hepáticas se cuantificó mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Las barras de error representan la s.e.m.; todos los valores de P se basan en pruebas t de Student unilaterales. *P<0,05.

La Figura 5 es un diagrama y una fotografía que muestran que el tratamiento con β-GPA suprime la supervivencia de las células de cáncer de páncreas PANC1 diseminadas en el hígado *in vivo*. Imagenología bioluminiscente de ratones inmunodeficientes inyectados con 5×10^5 células Panc1 con y sin pretratamiento con β-GPA 10 mM durante 48 h. Se realizó imagenología de los ratones el día 1 después de la inyección y la señal se normalizó al día cero. Los valores de p se basan en pruebas t de Student unilaterales. *P<0,05.

La Figura 6 es un diagrama que muestra que β-GPA aumenta la citotoxicidad de la gemcitabina en las células de cáncer de páncreas PANC1. Viabilidad celular de las células de cáncer de páncreas PANC1 después del tratamiento con dosis crecientes de gemcitabina sola o dosis crecientes de gemcitabina en combinación con β-GPA 10 mM. La viabilidad celular se ensayó usando el reactivo WST-1. Las barras de error representan el error estándar de la media.

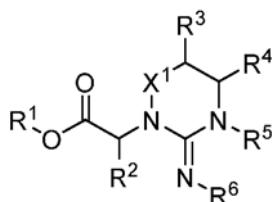
La Figura 7 es un diagrama que muestra que β-GPA aumenta la citotoxicidad del 5'-fluorouracilo en células de cáncer colorrectal LS-LvM3b. Viabilidad celular de las células Ls-LvM3b después del tratamiento con dosis crecientes de 5'-fluorouracilo solo o dosis crecientes de 5'-fluorouracilo en combinación con β-GPA 10 mM. La viabilidad celular se ensayó usando el reactivo WST-1. Las barras de error representan el error estándar de la media.

Descripción detallada de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención presenta métodos para prevenir o reducir la proliferación, diferenciación o supervivencia aberrantes de células. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para reducir el riesgo de, o prevenir, que los tumores aumenten de tamaño o alcancen un estado metastásico. Los presentes compuestos pueden administrarse para detener la progresión o el avance del cáncer. Además, la presente invención incluye el uso de los presentes compuestos para reducir el riesgo de, o prevenir, una recurrencia del cáncer.

Compuestos

La invención presenta compuestos útiles en el tratamiento del cáncer. Los compuestos ejemplares descritos en la presente incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con las Fórmulas I-III como se describe en la presente:



Formula I

en donde X^1 está ausente, es NH o CH₂;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R², R³, y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R⁵ y R⁶ son hidrógeno o NH₂;

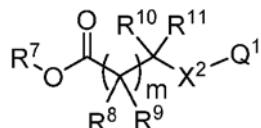
en donde si R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno o R⁵ es NH₂ y R⁶ es hidrógeno, entonces R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

60

65

5

**Formula II**

en donde Q¹ es amidino opcionalmente sustituido o 2-piridilo opcionalmente sustituido;
X² es S o NR¹²;

10 m es 0 o 1;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

15 R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R⁸ o R⁹ pueden combinarse con R¹⁰ o R¹¹ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido o con R¹² para formar un heterociclo C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

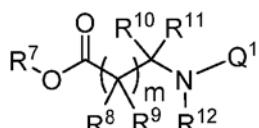
15 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹⁰ o R¹¹ pueden combinarse con R⁸ o R⁹ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

20 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹² puede combinarse con R⁸ o R⁹ para formar un heterociclo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, y
en donde si R⁹ es halo, entonces R⁸ es halo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25

**Formula V**

30 en donde Q¹ es amidino opcionalmente sustituido o 2-piridilo opcionalmente sustituido;
m es 1 o 2;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

35 R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o R⁸ y R⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹⁰ o R¹¹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R⁸ o R⁹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido;

40 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o R¹⁰ y R¹¹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R⁸ o R⁹ con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; o R¹⁰ o R¹¹ se combinan con R¹² con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₄ opcionalmente sustituido;

45 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹² se combina con R⁸ o R⁹ con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₅ opcionalmente sustituido, o R¹² se combina con R¹⁰ o R¹¹ con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo C₃-C₄ opcionalmente sustituido
donde si m es 1 y R⁸ es hidrógeno, halo, hidroxilo o metilo, entonces por lo menos uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

50 en donde si m es 1 y R¹⁰ es metilo, entonces por lo menos uno de R⁸, R⁹ y R¹¹ no es hidrógeno;

en donde si m es 1 y R⁸ es NH₂ y R¹⁰ es hidrógeno, metilo o -CH₂CH₂OH entonces por lo menos uno de R⁹ o R¹¹ no es hidrógeno;

en donde si m es 1, R⁸ es halo y R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, entonces por lo menos uno de R⁹ y R¹⁰ no es hidrógeno;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

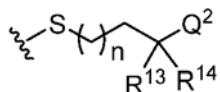
A-B

Fórmula III

60

en donde A es un inhibidor del transporte de creatina y/o creatina quinasa que comprende un grupo amidino; B tiene la estructura:

65



5

Formula IV

en donde n es 0 o 1;

Q^2 es hidroxilo, amino opcionalmente sustituido o $-\text{SO}_2\text{OH}$; y

10 R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, $-\text{CO}_2\text{H}$, o se combinan para formar $\text{C}=\text{O}$;
donde B está conjugado con A en uno de los nitrógenos de amidino,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En la presente se describen otras realizaciones (por ejemplo, los compuestos 1-326 de las Tablas 1-11) así como métodos ejemplares para la síntesis de estos compuestos.

Utilidad y administración

20 Los compuestos de la invención son útiles en los métodos de la invención y, aunque no se quiere estar limitado por la teoría, se cree que ejercen sus efectos deseables a través de su capacidad para inhibir el transporte de creatina y/o creatina quinasa. Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de ciertas afecciones como el cáncer.

25 Los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-IX o cualquiera de los compuestos 1-448 de las Tablas 1-11) son útiles en los métodos de la divulgación y, aunque no se quiere estar limitado por la teoría, se cree que ejercen su efectos deseables a través de su capacidad para inhibir el transporte de creatina y/o creatina quinasa. Los compuestos divulgados en la presente (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-IX o cualquiera de los compuestos 1-448 de las Tablas 1-11) también pueden usarse para el tratamiento de ciertas afecciones como el cáncer.

30 La creatina ayuda a suministrar energía a todas las células del cuerpo aumentando la formación de ATP. Es captada por tejidos con alta demanda energética a través de un sistema de transporte activo. La conversión de ADP en ATP por transferencia de fosfato de la fosfocreatina es catalizada por la creatina quinasa. Algunas de las 35 funciones asociadas con el sistema de fosfocreatina incluyen la regeneración eficiente de energía en forma de ATP en células con demanda energética fluctuante y alta, transporte de energía a diferentes partes de la célula, actividad de transporte de fosforilo, regulación del transporte de iones y participación en las vías de transducción de señales.

40 Se ha demostrado que la creatina quinasa tiene niveles elevados en ciertos tipos de tumores. Estos tipos de tumores pueden utilizar la expresión aumentada de creatina quinasa para prevenir la apoptosis en condiciones hipoxicas o hipoglucémicas. También se ha demostrado que los cánceres malignos con mal pronóstico sobreexpresan las creatina quinasas, lo que puede estar relacionado con un alto recambio de energía y el fallo de eliminación de células cancerosas por apoptosis. La inhibición del transporte activo de la creatina hacia las células cancerosas puede revertir estas tendencias y dar como resultado la inhibición del cáncer y/o metástasis.

45

Métodos de tratamiento

50 Como se divulga en la presente, la inhibición del transporte de creatina y/o la creatina quinasa suprime la metástasis. El sistema de fosfocreatina promueve la metástasis mejorando la supervivencia de las células 55 cancerosas diseminadas en el hígado actuando como un depósito energético para la generación de ATP para soportar la hipoxia hepática. La inhibición del transporte de creatina hacia las células cancerosas limita la cantidad de fosfocreatina disponible para usar en la producción de ATP. La inhibición de la creatina quinasa inhibe la producción de ATP mediante la conversión de fosfocreatina en creatina.

55 Los tumores vascularizados típicos que pueden tratarse con el método incluyen tumores sólidos, particularmente carcinomas, que requieren un componente vascular para el suministro de oxígeno y nutrientes. Los tumores sólidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, carcinomas de pulmón, mama, hueso, ovario, estómago, páncreas, laringe, esófago, testículos, hígado, parótida, tracto biliar, colon, recto, cuello uterino, útero, endometrio, riñón, vejiga, próstata, tiroides, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, carcinomas de células pequeñas, melanomas, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, sarcoma de Kaposi y sarcomas.

60 El tratamiento del cáncer puede resultar en una reducción del tamaño o volumen de un tumor. Por ejemplo, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en un 5% o más (por ejemplo, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más) con respecto a su tamaño antes del tratamiento. El tamaño de un tumor puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El número de tumores puede medirse contando tumores

visibles a simple vista o a un aumento específico (por ejemplo, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x).

El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución en el número de nódulos metastásicos en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Por ejemplo, después del tratamiento, el número de nódulos metastásicos se reduce en un 5% o más (por ejemplo, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más) con respecto al número antes del tratamiento. El número nódulos metastásicos puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El número de nódulos metastásicos puede medirse contando los nódulos metastásicos visibles a simple vista o con un aumento específico (por ejemplo, 2x, 10x o 50x).

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados de acuerdo con la presente invención en comparación con una población de sujetos no tratados. Por ejemplo, el tiempo medio de supervivencia se aumenta en más de 30 días (más de 60 días, 90 días o 120 días). Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia tras el inicio del tratamiento con el compuesto de la invención. También puede medirse un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia después de la finalización de una primera serie de tratamiento con el compuesto de la invención.

El tratamiento del cáncer también puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. Por ejemplo, la tasa de mortalidad se reduce en más del 2% (por ejemplo, más del 5%, 10% o 25%). Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados puede medirse mediante cualquier medio reproducible, por ejemplo, calculando para una población el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después del inicio del tratamiento con el compuesto de la invención. También puede medirse una disminución en la tasa de mortalidad de una población, por ejemplo, calculando para una población el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después de completar una primera serie de tratamiento con el compuesto de la invención.

30 Composiciones

Dentro del alcance de esta invención se encuentra una composición que contiene un portador adecuado y uno o más de los agentes terapéuticos descritos anteriormente. La composición puede ser una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable, una composición dietética que contiene un portador adecuado dietéticamente aceptable o una composición cosmética que contiene un portador cosméticamente aceptable. El término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, lo que hace que la composición sea especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*. Un "portador farmacéuticamente aceptable", después de ser administrado a o sobre un sujeto, no produce efectos fisiológicos indeseables. El portador en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" también en el sentido de que sea compatible con el ingrediente activo y pueda ser capaz de estabilizarlo. Pueden utilizarse uno o más agentes solubilizantes como portadores farmacéuticos para la administración de un compuesto activo. Los ejemplos de un portador farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, vehículos biocompatibles, adyuvantes, aditivos y diluyentes para lograr una composición utilizable como una forma de dosificación. Los ejemplos de otros portadores incluyen óxido de silicio coloidal, esteárate de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y D&C Amarillo N° 10.

Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos y otros tipos de compuestos son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar una función de base libre o ácido libre con un reactivo adecuado, como se describe de manera general a continuación. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar una función de base libre con un ácido adecuado. Además, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales metálicas como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, gluconoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hidroxietanosulfonato,

lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en la presente, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, agentes auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, espesantes o agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según convenga a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otra forma de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; como propilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; fosfolípidos naturales y sintéticos, como fosfátidos de soja y yema de huevo, lecitina, lecitina de soja hidrogenada, lecitina de dimiristoíl, lecitina de dipalmitoíl, lecitina de diestearoíl, lecitina de dioleoíl, lecitina hidroxilada, lisofosfatolidicolina, cardiolipina, esfingomielina, fosfatildicolina, fosfatidil etanolamina, diastearoíl fosfatidiletanolamina (DSPE) y sus ésteres pegilados, como DSPE-PEG750 y DSPE-PEG2000, ácido fosfatídico, fosfatidil glicerol y fosfatidil serina. Los grados comerciales de lecitina que se prefieren incluyen los que están disponibles con el nombre comercial Phosal® o Phospholipon® e incluyen Phosal 53 MCT, Phosal 50 PG, Phosal 75 SA, Phospholipon 90H, Phospholipon 90G y Phospholipon 90 NG; se prefieren particularmente fosfatidilcolina de soja (SoyPC) y DSPE-PEG2000; agentes tamponadores como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como el lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presente en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

La composición descrita anteriormente, en cualquiera de las formas descritas anteriormente, puede usarse para tratar el melanoma o cualquier otra enfermedad o afección descrita en la presente. Una cantidad eficaz se refiere a la cantidad de un compuesto/agente activo que se requiere para conferir un efecto terapéutico a un sujeto tratado. Las dosis efectivas variarán, como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de los tipos de enfermedades tratadas, la vía de administración, el uso de excipientes y la posibilidad de uso conjunto con otro tratamiento terapéutico. Una composición farmacéutica de esta invención puede administrarse por vía parenteral, oral, nasal, rectal, tópica o bucal. El término "parenteral" como se usa en la presente se refiere a inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, ontracreneal, así como cualquier técnica de infusión adecuada.

Una composición inyectable estéril puede ser una solución o suspensión en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico. Tales soluciones incluyen, pero no se limitan a, 1,3-butanodiol, manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, como pero no limitados a, el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como pero no limitados a, aceite de oliva o aceite de ricino, versiones polioxietiladas de los mismos. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga como, pero no limitado a, carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares. También pueden usarse otros surfactantes usados comúnmente, como pero no limitados a, Tweens o Spans u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad, que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables para propósitos de formulación.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluyendo cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos, los portadores usados comúnmente incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, como, pero no limitados a, estearato de magnesio. Para la

administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones o emulsiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

5 Las composiciones farmacéuticas para administración tópica de acuerdo con la invención descrita pueden formularse como soluciones, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Alternativamente, las formulaciones tópicas pueden estar en forma de parches o apósitos impregnados con el ingrediente o ingredientes activos, que opcionalmente pueden incluir uno o más excipientes o diluyentes. En algunas realizaciones preferidas, las formulaciones tópicas incluyen un material que mejoraría la absorción o penetración del o de los agentes activos a través de la piel u otras áreas afectadas.

10 Una composición tópica contiene una cantidad segura y eficaz de un portador dermatológicamente aceptable adecuado para su aplicación a la piel. Una composición o componente "cosméticamente aceptable" o "dermatológicamente aceptable" se refiere a una composición o componente que es adecuado para su uso en contacto con la piel humana sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad o respuesta alérgica indebidas. El portador permite administrar un agente activo y un componente opcional a la piel a una concentración o concentraciones apropiadas. Por tanto, el portador puede actuar como diluyente, dispersante, solvente o similar para asegurar que los materiales activos se apliquen y distribuyan uniformemente sobre el objetivo seleccionado a una concentración apropiada. El portador puede ser sólido, semisólido o líquido. El portador puede estar en forma de loción, crema o gel, en particular uno que tenga un espesor o límite de elasticidad suficiente para evitar que los materiales activos sedimenten. El portador puede ser inerte o poseer beneficios dermatológicos. También debería ser física y químicamente compatible con los componentes activos descritos en la presente, y no debería perjudicar indebidamente a la estabilidad, eficacia u otros beneficios de uso asociados con la composición.

20 25 Terapias de combinación

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir además un compuesto adicional que tiene actividad antiproliferativa. El compuesto adicional que tiene actividad antiproliferativa puede seleccionarse de un grupo de agentes antiproliferativos que incluyen los que se muestran en la Tabla 12.

35 También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse y emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden formularse con o administrarse simultáneamente con, antes o después de, uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso).

40 45 Por "agente antiproliferativo" se entiende cualquier agente antiproliferativo, incluyendo los agentes antiproliferativos enumerados en la Tabla 12, cualquiera de los cuales puede usarse en combinación con un inhibidor del transporte de creatina y/o de la creatina quinasa para tratar las afecciones médicas enumeradas en la presente. Los agentes antiproliferativos también incluyen derivados de organo-platino, derivados de naftoquinona y benzoquinona, ácido crisofánico y derivados de antroquinona de los mismos.

Tabla 12

Agentes alquilantes	Busulfan dacarbazina ifosfamida hexametilmelamina tiotepa dacarbazina lomustina ciclofosfamida	Clorambucilo procarbazina altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida Semustina
Agentes de platino	espiroplatino tetraplatino ormaplatino iproplatino ZD-0473 (AnorMED) oxaliplatino carboplatino	lobaplatino (Aeterna) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access) cisplatino
Antimetabolitos	azacitidina Flouxuridina 2-clorodeoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodeoxi citidina metotrexato tomudex fludarabina raltitrexed	trimetrexato desoxicofomicina pentostatina hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilcitidina (Taiho) gemcitabina capecitabina
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etoposida teniposida o mitoxantrona 7-etil-10-hidroxi-camtotecina dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novusfarma) análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	mesilato de exatocan (Daiichi) quinamed (CemGenox) gimatecan (Sigma-Tau) diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitruclin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Cong Kun Dang)

(continuación)

Tabla 12		
	rubitecan (SuperGen) irinotecan (CPT-11) topotecan	KW-2170 (Kiowa Hakko) hidroxicamptotecina (SN-38)
Antibióticos antitumorales	valrubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiromicina mitoxantrona (novantrona) amonafida	azonafida antrapirazol oxantrazolo losoxantrona MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) Epirubicina mitoxantrona doxorubicina
Agentes antimitóticos	colchicina vinblastina vindesina dolastatina 10 (NCI) rhizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) Vinorelbina Tricostatina A	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) combrestatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (ParmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) profármaco CA-4 (OXiGENE) dolastatina-10 (NIH) CA-4 (OXiGENE) docetaxel vincristina paclitaxel
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida atamestano (BioMedicines) letrozol anastrazol	IM-511 (Yamanouchi) formestano exemestano
Inhibidores de timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

(continuación)

Tabla 12

5	Antagonistas de ADN	trabectedin (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albumina + 32P (Isotope Solutions) timectacina (NewBiotics)	edotretoida (Novartis) mafostamida (Baxter International) apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) 06 benzil guanina (Paligent)
10	Inhibidores de farnesiltransferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAI-43-9006 (Bayer)	tipifarnib (Johnson & Johnson) perillal alcohol (DOR BioPharma)
15	Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	triclorhidarato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
20	Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA Pharma MS-275 (Schering AG)	pivaloiloimetyl butirato (Aton (Titan) depsipeptida (Fujisawa)
25	Inhibidores de metaloproteinasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) marimastat (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS- 275291 (Celltech)
30	Inhibidores de ribonucleósido reductasa	maltoato de galio (Titan) triapina (Vion)	tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
35	agonistas/antagonistas de TNF alfa	virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimid (Celgene)
40	Antagonista del receptor de endotelina A	atrasentan (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	IM-598 Yamanouchi)
45	Agonistas del receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligando)	alitretinoína (Ligando)
50	Inmunomoduladores	oncofago de interferón (Antigenics)	terapia de dexosoma (Anosis) pentrix (Australian Cancer
55		GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira)	Tecnologí) ISF-154 (Tragen)
60		CTP-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx)	vacuna de cáncer (Intercell) norelin (Biostar)
65		PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de sincrovax (CTL Immuno)	BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics)

(continuación)

Tabla 12

5		vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21 RAS (GemVax) MAGE-A3 (GSK) nivolumab (BMS) abatacept (BMS) pembrolizumab	β-aletina (Dovetail) terapia de CLL (Vasogen) Ipilimumab (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) MPDL3280A (Genentech) MEDI4736
10			
15	Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos estrógenos conjugados etinil estradiol clortrianisen idenostrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona; fluoximesterona metiltestosterona dietilstilbestrol megestrol bicalutamida flutamida nilutamida	dexametasona prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida octreotida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestriol (EntreMed) arzoxifeno (Eli Lilli) tamoxifeno toremofina goserelina Leuporelina bicalutamida
20			
25			
30			
35			
40	Agentes fotodinámicos	talaporfin (Light Sciences) Teralux (Teratecnologies) motexafin gadolinio (Pharmaclics)	Pd-bacteriofóforo (Yeda) lutetio texafirin (Pharmaclics) hipericina
45			
50	Inhibidores de quinasa	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogeno Science) canertinib (Pfizer) squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) trastuzumab (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer)	EKB-569 (Wyeth) kahalida F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol (Novogen) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) Tirfostins Gefitinib (Iressa) PTK787 (Novartis)
55			
60			
65			

(continuación)

Tabla 12

5		SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) Genisteina Radicinol Met-MAb (Roche)	EMD 72000 (Merck) Emodin Radicinol Vemurafenib (inhibidor de enzima B-Raf Daiichi Sankyo)
10	SR-27897 (inhibidor de CCK A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI- 88 (inhibidor de la heparanasa, Progen) tesmilifeno (antagonista de la histamina, YM BioSciences) histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim) tiazofurin ((inhibidor de IMPDH, Ribapharm) cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth) exisulind (inhibidor de PDE V,, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno Wilex) PBI-1402 (estimulante PMN, ProMetic LifeSciences) bortezomib (inhibidor del proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	ceflatonin (promotor de apoptosis, ChemGenex) BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitrol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista del ADN, TransMolecular) eflornitina ((inhibidor de ODC, ILEX Oncology) ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) indisulam (estimulante de p53, Eisai) aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (potenciador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal con triclosán, Endo) triacetiluridina (profármaco de uridina , Wellstat) SN-4071 agente de sarcoma, Signature BioScience)	
20			
25			
30			
35			
40			
45	TLK-286 (inhibidor de la glutatión S transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Ácido crisofánico Óxidos de cesio		TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) cafestol kahweol ácido cafeico
50	Inhibidores de BRAF, Inhibidores de PDL1 Inhibidores de MEK bevacizumab		Tyrphostin AG Inhibidores de PD-1 Inhibidores de CTLA-4 sorafenib
55	inhibidores de la angiogénesis anticuerpo CD20, Genentech carmustina Mitoxantrona Bleomicin		Inhibidores de BRAF urocidina (promotor de apoptosis, Bionice) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
60	Absintina		β-lapacona gelonina
65	dabrafenib midostaurin (inhibidor de PKC, Novartis) briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	CRS-207 CS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido trans-retinoico (differentiator, NIH)	

(continuación)

Tabla 12	
CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)	MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)
SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)	apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)

5

EJEMPLOS

(Solo los compuestos que están indicados en la parte anterior de la descripción y que entran dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención)

10

Materiales y métodos*Cultivo de células*

15

Las líneas celulares indicadas se adquirieron de ATCC y se cultivaron en medio DMEM suplementado con FBS al 10%, piruvato de sodio, L-glutamina y antibióticos de penicilina-estreptomicina. Para el pretratamiento con el fármaco, las células se trataron con las cantidades indicadas de fármaco durante 24-48 horas.

Estudios con animales

20

Todo el trabajo con animales se llevó a cabo de acuerdo con un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales (IACUC) de la Universidad Rockefeller. Se usaron ratones NOD-SCID macho de 5-6 semanas de la misma edad para ensayos de colonización intrahepática y metástasis hepática.

25

Ensayo de proliferación en condiciones hipóticas

Se sembraron 100K células por triplicado en placas de 6 pocillos y se contaron las células 5 días después de la siembra. Las células se cultivaron en una cámara de cultivo celular que contenía 1% de oxígeno.

30

Crecimiento del tumor primario

Se suspendieron 1×10^6 células en 100 μl de una mezcla de PBS:Matrigel 1:1 y se inyectaron en los costados subcutáneos de los ratones. El crecimiento del tumor se midió usando calibres digitales comenzando 7 días después de la inyección, cuando los tumores palpables pueden medirse con precisión. El volumen de los tumores se calculó usando la fórmula Volumen = $(\text{anchura})^2 \times (\text{longitud})/2$. Cuando se trataron con fármacos, a los ratones se les inyectaron las cantidades indicadas de fármaco en 300 μl de PBS al día hasta que se sacrificó a los ratones.

Ensayo de metástasis

40

Se inyectaron 5×10^6 células cancerosas altamente metastásicas en la circulación portal de ratones inmunodeficientes. Un día después de la inoculación de las células cancerosas, a los ratones se les inyectaron las cantidades indicadas de fármaco en 300 μl de PBS. El tratamiento continuó diariamente y se monitorizó la progresión metastásica mediante imagenología bioluminiscente hasta que se sacrificaron los ratones, momento en el que se extirparon los hígados para imagenología bioluminiscente e histología macroscópica. Cuando se indica, las células cancerosas se pretrataron con las cantidades indicadas de compuesto durante 48 horas antes de la inyección en ratones inmunodeficientes.

Ensayo de inhibición del transportador de creatina in vivo

50

Los compuestos solubles se formularon en solución salina (NaCl al 0,9%). Algunos compuestos se disolvieron primero en ácido clorhídrico 1 N (1,0 equivalente) para preparar la sal de HCl seguido de la adición de PBS para ajustar al volumen final. Los compuestos menos solubles se disolvieron primero en ácido clorhídrico 1 o 2 N (1,0 equivalente) para preparar la sal de HCl seguido de la adición de DMSO y agua para ajustar al volumen final dando como resultado una relación de DMSO a acuosa 1:1.

Los estudios se realizaron en ratones macho C57B16 de 6-7 semanas de edad, que recibieron una dieta regular (Purina 5001, Research Diet) y un ritmo de sueño regular (horario de 12 horas noche/día). Los experimentos se realizaron ~6 h después de la exposición a la luz del día. Los ratones se pesaron y se dividieron aleatoriamente en grupos de 3 ratones por grupo y se inyectaron i.p. con 100-200 μl de solución de dosificación para administrar 250 mg/kg (50 mg/ml o 381 mM) de equivalente de β -GPA (es decir, 1,91 mmol/kg) junto con un control de vehículo. Se disolvió monohidrato de creatina-(metil-d₃) (es decir, creatina-d₃, Cambridge Isotope Laboratories, catálogo DLM-1302) en 100 μl de NaCl al 0,9% (0,2 mg/ml) y se inyectó i.p. 7 minutos después de la inyección del fármaco. Los volúmenes se ajustaron en base al peso de los ratones para alcanzar una dosis final de 1 mg/kg. Después de una hora, se sacrificaron los ratones, se perfundieron los corazones con PBS, se retiraron, se congelaron al instante en

nitrógeno líquido y se almacenaron a -80° C hasta su procesamiento adicional.

5 Los corazones de ratón se descongelaron y se pesaron en tubos cónicos Eppendorf de 1,5 ml. Los pesos típicos del corazón varían entre 800-1200 mg. Se añadieron entre seis y doce perlas de zirconia/sílice de 1 mm (BioSpecProducts, Inc., Bartlesville, OK) a los tubos con un volumen suficiente de 2-propanol al 70% en agua para proporcionar una dilución de 4 veces. Luego las muestras se colocaron en un MiniBeadBeater (BioSpec Products, Inc.) durante 2 minutos para alterar el tejido y homogeneizar la muestra.

10 Se transfirieron alícuotas (20 µl) de los corazones homogeneizados a una placa de microtitulación de 96 pocillos. Las muestras se extrajeron mediante la adición de acetonitrilo (1,0 ml) que contenía 0,25 µg/ml de creatina-d₅ (CDN Isotopes, Pointe-Claire, Quebec) como estándar interno. Las muestras se mezclaron en un agitador rotatorio durante 10 minutos y luego se colocaron en una centrífuga para centrifugar durante 10 minutos a 3000 rpm a 4° C. El sobrenadante (900 µl) se transfirió a una placa de 96 pocillos profunda para su análisis.

15 Los estándares de calibración, las muestras en blanco y las muestras de control de calidad se preparan a partir de corazones de ratón de control homogeneizados como se ha indicado anteriormente. Luego se enriquecieron las alícuotas de homogeneizado con cantidades conocidas de creatina-d₃ (CDN Isotopes, Pointe-Claire, Quebec) o solvente, y se procesan junto con las muestras como se ha indicado anteriormente.

20 25 El análisis se realizó mediante LC-MS/MS usando un sistema Acquity UPLC(Waters Corp., Milford, MA)/Triple Quad 5500 (AB Sciex, Framingham, MA). Se inyectan cinco microlitros de muestra en una columna HILIC, 2,1 x 50 mm, 3 µm (Fortis Technologies, Cheshire, Inglaterra) a un caudal de 0,4 ml/min. Se usó un gradiente binario de acetonitrilo y acetato de amonio 10 mM para eluir los analitos de la columna. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en electropulverización de iones positiva en el modo de monitorización de reacción múltiple para las siguientes transiciones de masa:

Creatina-d₅: m/z 137,1/95,0
Creatina-d₃: m/z 135,1/93,0

30 Los datos se recopilaron y procesaron usando un Analyst 1.6.2 (AB Sciex, Framingham, MA). Una calibración lineal de la relación de área de pico de creatina-d₃/creatina-d₅ varió de 0,05 a 10 µg/ml. Los datos se expresaron como µg de creatina-d₃ por gramo de corazón. Los valores medios y las desviaciones estándar se calcularon a partir de tres muestras de corazón y se informó del porcentaje de inhibición del transporte de creatina-d₃ con respecto al control del vehículo.

35 **Tabla 13. Porcentaje de inhibición del transporte de creatinina-d₃ en tejido cardiaco**

Compuesto	% de inhibición del transporte de creatina-d ₃
219	79,0 (+/- 1,2)
220	1,4 (+/- 8,2)
258	71,8 (+/- 5,9)
261	24,7 (+/- 12,6)
358	11,1 (+/- 13,6)
376	39,1 (+/- 25,2)
125	4,5 (+/- 10,6)
28 (β -GPA)	73,4 (+/- 6,7)

50 Selección *In vivo*

Se suspendieron 1×10^6 células LS174T que expresan un informador de luciferasa en un volumen de 20 µl de mezcla de PBS/Matrigel 1:1 y se inyectan por vía intrahepática en los hígados de ratones NOD-SCID. Se permitió que se desarrollaran nódulos metastásicos durante un período de 3-4 semanas y se monitorizaron mediante imagenología bioluminiscente. Los nódulos formados se escindieron y disociaron mediante digestión con colagenasa e hialuronidasa en una suspensión de células individuales. Se permitió que las células se expandieran *in vitro* antes de reinyectarlas en ratones. Después de tres repeticiones de la selección *in vivo*, se establecieron líneas celulares derivadas de LvM3a y LvM3b altamente metastásicas.

60 Selección de biblioteca Lenti-miR

Las células se transdujeron con una biblioteca de lentivirus Lenti-miR de 611 ARNm (System Biosciences) a una baja multiplicidad de infección (MOI) de tal manera que cada célula sobreexpresara un único ARNm. Luego, la población transducida se inyectó intrahepáticamente en ratones NOD-SCID para la selección *in vivo* de ARNm que, cuando se sobreexpresaban, o promovían o suprimían la colonización hepática metastásica. La amplificación por PCR de ADN genómico y la recuperación de insertos de ARNm lentivíricos se realizaron en células antes de la

inyección y de nódulos hepáticos de acuerdo con el protocolo del fabricante. El perfil de la matriz de ARNmi permitió la cuantificación del inserto de ARNmi antes y después de la selección in vivo.

Sistema de cultivo en segmentos organotípico

5 Las células a inyectar se marcaron con rastreador de células rojo o verde (Invitrogen) y se inocularon en hígados de ratones NOD-SCID mediante inyección intraesplénica. Luego, se extrajeron los hígados y se cortaron en segmentos de 150 um usando un cortador de tejido McIlwain (Ted Pella) y se colocaron en placas sobre insertos de cultivo de tejidos organotípicos (Millipore) y se cultivaron en medio E de William suplementado con el paquete de 10 suplementos de mantenimiento de hepatocitos (Invitrogen). Después de los períodos de tiempo indicados, los segmentos de hígado se fijaron en paraformaldehído y se sometieron a imagenología usando microscopía multifotónica.

Ensayo de activación de caspasa in vivo

15 Para medir la actividad de la caspasa in vivo, se usó el sustrato VivoGlo Caspase 3/7 (Z-DEVD-sal de sodio de aminoluciferina, Promega). La luciferina está inactiva hasta que el péptido DEVD es escindido por la caspasa-3 activada en células apoptóticas. Se inyectó DEVD-luciferina en ratones que portaban células de cáncer colorrectal que expresaban luciferasa. Tras la activación por células apoptóticas, pueden realizarse imagenología bioluminiscente para medir la actividad de caspasa in vivo. Cinco horas después de la medición de la actividad caspasa in vivo, se inyecta a los ratones luciferina regular con propósitos de normalización.

Terapia viral adenoasociada

25 Se clonaron miR-483-5p y miR-551a como un policistrón que consistía de precursor de ARNmi con secuencias genómicas flanqueantes en tandem en el sitio BgIII y NotI de scAAV.GFP (Plásmido 21893, Addgene). A continuación se enumeran las secuencias genómicas que codifican miR-483-5p y miR-551a (SEQ ID NO: 5 y 6), las secuencias precursoras correspondientes (subrayadas, SEQ ID NO: 3 y 4) y las secuencias de microARN maduras correspondientes (subrayadas y en negrita, SEQ ID NO: 1 y 2). Los virus adenoasociados se empaquetaron, 30 purificaron y titilaron usando el sistema de expresión AAV-DJ Helper Free de Cell Biolabs.

miR-483-5p:

35 GGAGAACCTTCAGCTTATGTGACCCAGAGACTCCTGTATGCCTGGCTGGGAGTACAGAAGGGC
 CTAGAGCTGACCCCTGCCCTCGAACGCCCTGGGGCACTAGATGGATGTGCCAGAGGGTAGTA
 GAGGCCTGGGGTAGAGCCCAGCACCCCCCTCGCGTAGAGACCTGGGGACCAGCCAGCCCAGC
 40 AACCCCCCTCGCGGCCGACGCCCTGAGGCTGTTCTGGCTGCTCCGGTGGCTGCCAGAGGGACTGC
CGGGTGACCCCTGGAAATCCAGAGTGGTGGGCCAGTCTGACCGTTCTAGGC**GACCCACTCTTG**
GTTTCCA**GGGTTGCCCTGGAAACCACAGATGGGAGGGGTTGATGGCACCCAGCCTCCCCAAGC**
 45 CTGGGAAGGGACCCGGATCCCCAGAGCCTTCCCTGCCTATGGAGCGTTCTGGAGAACAGG
 GGGGCCTCTAGCCCCCTCAATGCAAGTTGCTGAG

miR-483-5p:

50 CCTGCCCCATTGGGGTAGGAAGTGGCACTGCAGGGCCTGGTGCAGCCAGTCCTGCCAGGG
 AGAAGCTCCCTGCACCAGGCTTCCTGAGAGGGAGGGCCAAGCCCCCACTTGGGGACCC
 CCGTGATGGGCTCCTGCTCCCTCCGGCTGATGGCACCTGCCCTTGGCACCCCAAGGTGGA
 55 GCCCCCAGCGACCTCCCTCCAGCTGAGCATTGCTGTGGGGAGAGGGGG**AAAGACGGGAGGA**
AAGAAGGGAGTGGTCCATACGCCCTC**ACTCCTCTCCCGTCTCCTGCCCTGT**
 CTCCCTGTCTCAGCAGCTCCAGGGTAGGTGGTGGGCCCTCCAGCCTCCTAGGTGGTGCAGGCCA
 60 GAGTCCAAGCTCAGGGACAGCAGTCCTCCTGTGGGGCCCTGAACCTGGCTCACATCCCACACA
 TTTCCAAACCACTCCCATTGTGAGCCTTGGTGCCTGGTGGTGCCTCTGGTTGTGGGACCAAGAG
 CTTGTGCCCATTTTCTGAGGAAGGAGGCAGC

A continuación se enumeran las secuencias de ARN correspondientes para las SEQ ID NO: 1-4 (SEQ ID NO: 7-10)

5 GACCCACUCUUGGUUUCCA (SEQ ID NO: 7)
 GGGGACUGCCGGGUGACCCUGGAAAUCCAGAGUGGGUGGGGCCAGUCUGACCGUUUCUAGGCG
 ACCCACUCUUGGUUUCCAGGGUUGGCCUGGAAA (SEQ ID NO: 8)
 10 GAAGACGGGAGGAAAGAAGGGAG (SEQ ID NO: 9)
 GAGGGGGAAGACGGGAGGAAAGAAGGGAGUGGUUCCAUCACGCCUCCUCACUCCUCUCCCCG
 UCUUCUCCUCUC (SEQ ID NO: 10)

15 *Atenuación de CKB, SLC6a8*

20 Se pidieron vectores pLKO que expresan horquillas de ARNh que se dirigen a CKB y SLC6a8 a Sigma-Aldrich. Para todos los experimentos se usaron dos horquillas independientes que dieron la mejor atenuación de los niveles de transcripción. Estas secuencias de ADN y ARN en horquilla se enumeran a continuación en la Tabla 14:

25 **Tabla 14. Secuencias de ADN y ARN en horquilla seleccionadas**

	Nombre	Secuencias de ADN	SEQ ID NO	Secuencias de ARN	SEQ ID NO
25	CKB	CCGGCCCAGATTGAAACT CTCTTCACTCGAGTGAA GAGAGTTCAATCTGGG TTTTT	11	CCGGCCCAGAUUGAACUC UCUUCACUCGAGUGAAGAG AGUUUCAAUCUGGGUUUUU	15
30	CKB	CCGGCCGCGGTATCTGG CACAATGACTCGAGTCAT TGTGCCAGATAACCGCGG TTTTTG	12	CCGGCCGCGGUACUGGC ACAAUGACUCGAGUCAUUG UGCCAGAUACCGCGGUUUU UUG	16
35	shSLC 6a8 #2	CCGGGCTGGTCTACAAC AACACCTACTCGAGTAGG TGTTGTTGTAGACCAGCT TTTTG	19	CCGGGCUGGUCUACAACAA CACCUACUCGAGUAGGUGU UGUUGUAGACCAGCUUUUU G	20
40	shSLC 6a8 #4	CCGGCTTATTCCCTACGT CCTGATCCTCGAGGATCA GGACGTAGGGATAAGTT TTTG	13	CCGGCUUAUUCCUACGUC CUGAUCCUCGAGGAUCAGG ACGUAGGGAAUAAGUUUUU G	17
45	shSLC 6a8 #5	CCGGATTACCTGGTCAAG TCCTTACTCGAGTAAAG GACTTGACCAGGTAATT TTTG	14	CCGGAUUACCUGGUCAAGU CCUUUACUCGAGUAAAGGA CUUGACCAGGUAAUUUUU G	18

50 60 Se usaron los siguientes cebadores para qRT-PCR cuantitativa de SLC6a8: Cebador directo: 5'-GGC AGC TAC AAC CGC TTC AAC A-3' y cebador inverso: 5'-CAG GAT GGA GAA GAC CAC GAA G-3' (SEQ ID NO.: 21 y 22, respectivamente).

55 *Tratamiento con ciclocreatina y ácido beta-guanidiopropiónico*

65 Se trató a los ratones con 10 mg de ciclocreatina o vehículo salino, administrados mediante inyección intraperitoneal. El régimen de tratamiento comenzó un día después de la inoculación de las células tumorales y

continuó hasta que se sacrificó a los ratones. Se administró ácido beta-guanidopropiónico a una dosis de 200 µl de solución 0,5 M mediante inyección intraperitoneal. El régimen de tratamiento fue como el del tratamiento con ciclocreatina.

5 *Ejemplo 1. Síntesis de inhibidores del transporte de creatina y/o inhibidores de creatina quinasa de la invención*

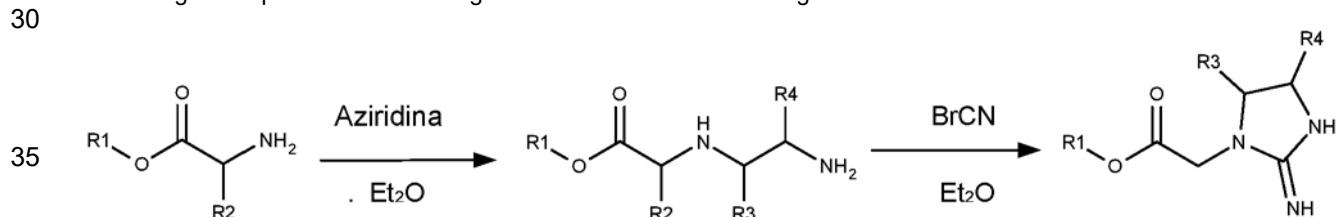
Los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo usando los métodos descritos en las Patentes de Estados Unidos 5.321.030, 5.324.731, 5.955.617, 5.994.577 o 5.998.457 o los métodos descritos en *Metabolism* **1980**, 29(7), 686, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1231, *J. Biol. Chem.* **1972**, 247, 4382, *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, 48(3), 556 o *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1217. Alternativamente, los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación.

Abreviaturas

15	ACN	Acetonitrilo
	β-GPA	ácido 3-guanidinopropiónico, es decir, ácido β-guanidinopropiónico
	BINAP	2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo racémico
	BLQ	por debajo del nivel de cuantificación
20	Boc	terc-butiloxicarbonilo
	Br ₂	bromo
	BrCN	Bromuro de cianógeno
	°C	grados centígrados
	ca.	alrededor de o aproximadamente
25	CAN	nitrato de amonio cérico
	Cbz	Carbobenciloxy
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	Cul	Yoduro de cobre (I)
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
30	D ₂ O	óxido de deuterio
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCI	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DIPEA	diisopropiletilamina
35	DMAP	4-dimetilaminopiridina o N,N-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	eq.	equivalentes
40	ES(pos)MS	espectrometría de masas en modo positivo por electropulverización
	EtOAC	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	éter dietílico
	Fmoc	cloruro de fluorenilmetiloxicarbonilo
45	g	gramo(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	h	hora
	H ₂	gas hidrógeno
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
50	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio tribásico
	KOH	hidróxido de potasio
	LC/MS	espectrometría de masas de cromatografía líquida
	LC/MS/MS	espectrometría de masas en tandem de cromatografía líquida
	LiOH	hidróxido de litio
55	M	molar
	Mel	yoduro de metilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
60	min.	minuto(s)
	ml	millilitro(s)
	mm	milímetro(s)
	mmol	milimol(es)
	MTS	sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea
	m/z	relación masa/carga
65	N	normal

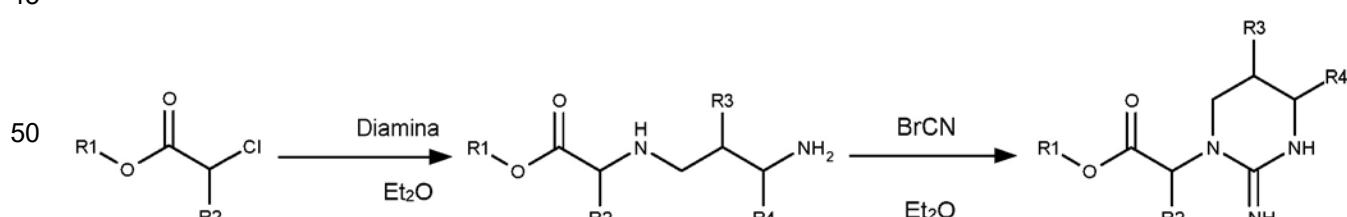
	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	tiosulfato de sodio
	Na_2SO_4	sulfato de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO_3	bicarbonato de sodio
5	Yoduro de sodio nátrico	
	NaIO_4	periodato de sodio
	NaOCH_3	metóxido de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	NaNO_2	nitrito de sodio
10	NBS	N-bromosuccinimida
	NMR	resonancia magnética nuclear
	PhthNK	ftalimida de potasio
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(OAc)_2	acetato de paladio (II)
15	PdCl_2	cloruro de paladio (II)
	psi	libras por pulgada cuadrada
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
	RuCl_3	hidrato de tricloruro de rutenio
	SO_2Cl_2	cloruro de sulfurilo
20	SOCl_2	cloruro de tionilo
	TCI	1,1'-tiocarbonildiimidazol
	TEA	trialilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	TLC	cromatografía en capa fina
	TPP	trifenilfosfina
	TSA	ácido p-toluenosulfónico

Método general para elaborar análogos de ciclocreatina de la divulgación.



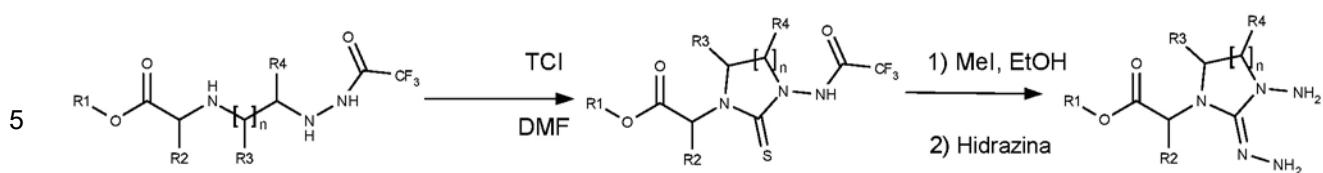
40 Los análogos de ciclocreatina pueden elaborarse a partir de ácidos o ésteres aminocarboxílicos y reacción con aziridinas en solventes inertes (por ejemplo, éter dietílico, THF, DME, etanol, DMF, THF, etc.). Estos productos intermedios de diamina se hacen reaccionar luego con bromuro de cianógeno en un solvente inerte (por ejemplo, éter dietílico, THF, DMF, etc.) para formar los productos deseados de iminoimidazolidina.

45 Método general para elaborar análogos de 1-carboximetil-2-iminohexahidropirimidina de la divulgación



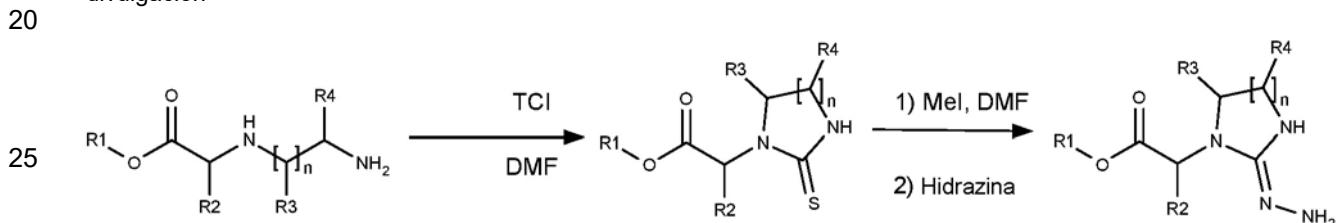
55 Los análogos de iminohexahidropirimidina pueden elaborarse a partir de ácidos o ésteres α -halocarboxílicos y reacción con 1,3-diaminopropanos. Estos productos intermedios de diamina pueden hacerse reaccionar con bromuro de cianógeno en un solvente inerte (por ejemplo, éter dietílico, THF, DMF, etc.) para formar los productos deseados de iminohexahidropirimidina.

60 Método general para elaborar análogos de dihidrazinilimidazolidina y dihidrazinilhexahidropirimidina de la divulgación



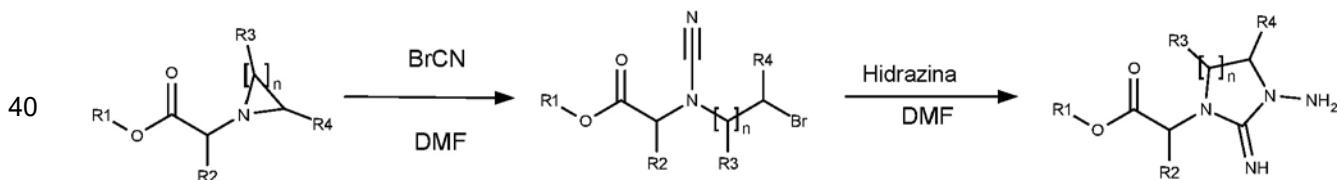
10 Los análogos de dihidrazinilo pueden elaborarse a partir de ácidos o ésteres α -halocarboxílicos y reacción con derivados de hidrazinil alquil amino protegidos. Los derivados de hidrazinil alquil amino protegidos pueden elaborarse mediante reacción de trifluoroacetohydrazida con aziridinas o 1-azido-3-halopropano seguido de la reducción de azida posterior en condiciones estándar (por ejemplo, trifenilfosfina-acetona-agua). Estos productos intermedios de diamina pueden hacerse reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (TCI) en un solvente polar (por ejemplo, DMF, dioxano, etc.) para formar imidazolidinetonas o tetrahidro-2-pirimidinetonas. La activación con haluro de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo) y la posterior reacción con hidrazina escinde el grupo protector de trifluoroacetamida y proporcionaría los productos deseados.

15 Método general para elaborar análogos de 2-hidrazinilimidazolidina y 2-hidrazinilhexahidropirimidina de la divulgación



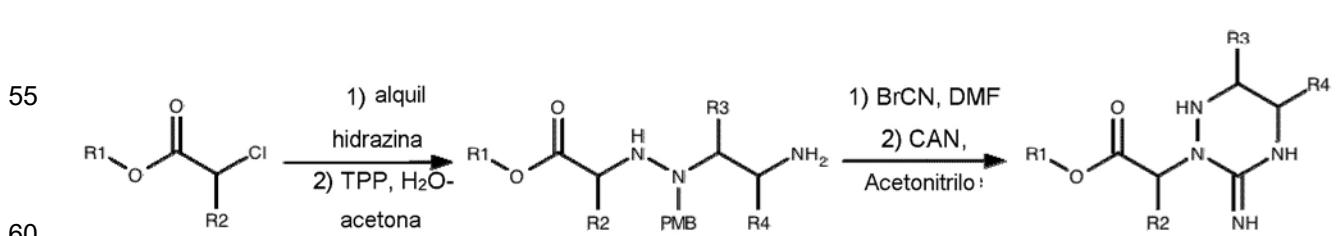
25 Los productos intermedios de éster o ácido diaminocarboxílico generados anteriormente pueden hacerse reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (TCI) en un solvente polar (por ejemplo, DMF, dioxano, etc.) para formar imidazolidinetonas o tetrahidro-2-pirimidinetonas. La activación con haluro de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo) y la reacción posterior con hidrazina proporcionarían los productos deseados.

30 Método general para elaborar análogos de aminoiminoimidazolidina y aminoiminohexahidropirimidina de la divulgación



40 Los análogos de aminoiminoimidazolidina y aminoiminohexahidropirimidina pueden elaborarse a partir de ácidos o ésteres α -halocarboxílicos y reacción con azirindas o azetidinas, respectivamente. Estas α -carboxiaziridinas o azetidinas se abren con bromuro de cianógeno para formar productos intermedios de bromuro de alquilo de cianamida (ver *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 605 y *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135(41), 15306). La reacción con hidrazina proporcionaría los productos cíclicos deseados.

45 Método general para elaborar análogos de imino-1,2,4-triazinanos de la divulgación



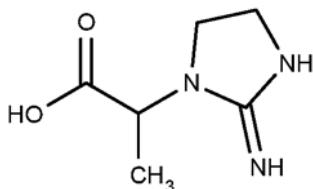
55 Los análogos de imino-1,2,4-triazinanos pueden elaborarse a partir de ácidos o ésteres α -halocarboxílicos y reacción con derivados de hidrazinil alquil azido protegidos. Los derivados de hidrazinil alquil azida protegidos con PMB pueden elaborarse como se describe en *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10(30), 5811. La azida se reduce en condiciones estándar (por ejemplo, trifenilfosfina-acetona-agua) y la diamina resultante se trata con bromuro de

cianógeno para formar el núcleo cíclico. La desprotección del grupo protector de hidrazina PMB en condiciones estándar (por ejemplo, CAN, ácido fuerte, etc.) proporcionaría el producto deseado.

Síntesis del compuesto 225

5

10



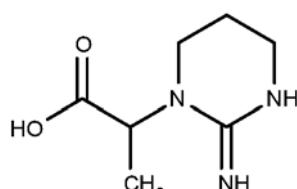
15 Se disuelve alanina (2,0 mmol) en éter dietílico (10 ml) y se añade aziridina (2,0 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h y se enfriá a temperatura ambiente. Se añade bromuro de cianógeno (2,3 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)propanoico (225).

20 Los compuestos 226-228 pueden sintetizarse usando métodos similares a los usados para elaborar el compuesto 225 reemplazando la alanina con ácido α -aminobutanoico, valina o isoleucina.

Síntesis del compuesto 237

25

30



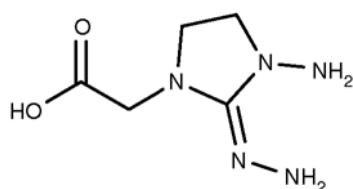
35 Se disuelve ácido 2-cloropropiónico (2,0 mmol) en éter dietílico y se añade 1,3-diaminopropano (2,0 mmol). La reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y el precipitado se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar la sal de HCl del ácido 2-[(3-aminopropil)amino]propanoico. La sal se disuelve en agua y se añade carbonato de sodio (2,5 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (2,3 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutraliza con ácido trifluoroacético y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%) y el producto se recoge y liofiliza para producir la sal de trifluoroacetato del ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)propanoico. (237).

40

Los compuestos 238-240 pueden sintetizarse usando métodos similares a los usados para elaborar el compuesto 237 reemplazando el ácido 2-cloropropiónico por ácido 2-clorobutanoico, ácido 2-cloro-3-metilbutanoico o ácido 2-cloro-3-metilpentanoico.

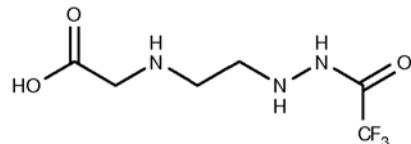
45 Síntesis del compuesto 229

50



55 Paso 1: 2-ácido {[2-(trifluoroacetohidrazido)etil]amino} acético (INT-1)

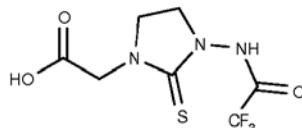
60



65 Se disuelven trifluoroacetohidrazida (2,0 mmol) y aziridina (2,0 mmol) en éter dietílico (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade ácido 2-cloroacético (2,0 mmol) y la mezcla se agita 3 h a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar INT-1.

Paso 2: ácido 2-[2-sulfaniliden-3-(trifluoroacetamido)imidazolidin-1-il]acético (INT-2)

5



10 Se disuelve diamina INT-1 (1,5 mmol) en DMF (5 ml) y se hace reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,5 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se vierte en HCl acuoso 0,1 N, la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a presión reducida y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (metanol-diclorometano 10-90) para producir INT-2.

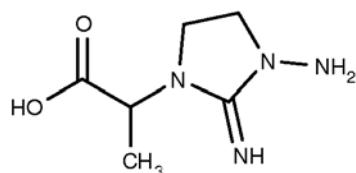
15 Paso 3: ácido 2-[3-amino-2-hidrazinilidenimidazolidin-1-il]acético (229)

20 Se disuelve INT-2 (1,0 mmol) en etanol (5 ml) y se añade yoduro de metilo (1,0 mmol). La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez completada, se añade hidrazina (5 mmol) y la mezcla se calienta a refluxo durante 8 h. La mezcla se concentra para eliminar el exceso de hidrazina, el residuo se purifica mediante 25 chromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%) y el producto se recoge y liofiliza para producir la sal de trifluoroacetato de ácido 2-[3-amino-2-hidrazinilidenimidazolidin-1-il]acético (229).

25 Los compuestos 230-228 y 241-243 pueden sintetizarse usando métodos similares a los usados para elaborar el compuesto 229 reemplazando el ácido cloroacético con ácido 2-cloroacético, ácido 2-cloropropanoico o ácido 2-cloro-3-metilbutanoico. Para sintetizar los compuestos 241-243, la aziridina puede reemplazarse con 1,3-dibromopropano.

Síntesis del compuesto 232

30



35

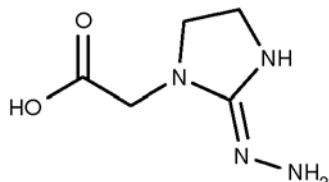
40 Se disuelve ácido 2-cloropropiónico (2,0 mmol) en éter dietílico y se añade aziridina (2,0 mmol). La reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y el precipitado se filtra y se lava con éter dietílico para producir la 45 sal de HCl del ácido 2-(aziridin-1-il)propanoico. La sal se disuelve en agua, se añade carbonato de sodio (2,5 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (2,3 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutraliza con ácido trifluoroacético y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante chromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%) y el producto se recoge y liofiliza para producir la sal de trifluoroacetato de ácido 2-(3-amino-2-iminoimidazolidin-1-il)propanoico (232).

50 Los compuestos 233 y 244-246 pueden sintetizarse usando métodos similares para preparar el compuesto 232 reemplazando el ácido 2-cloropropanoico con ácido 2-cloroacético o ácido 2-cloro-3-metilbutanoico. Para sintetizar los compuestos 244-246, la aziridina puede reemplazarse con azetidina.

50

Síntesis del compuesto 234

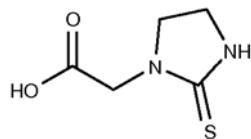
55



60

Paso 1: ácido 2-(2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)acético (INT-3)

65



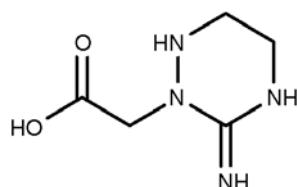
Se disuelve glicina (2 mmol) en éter dietílico (10 ml) y se añade aziridina (2 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h y se enfriá a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a presión reducida, se disuelve en DMF (5 ml) y se hace reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,5 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se vierte en HCl acuoso 0,1 N, la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-diclorometano 10-90) para producir INT-3.

10 Paso 2: ácido 2-[2-hidrazinilidenimidazolidin-1-il]acético (234)

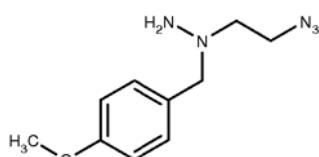
15 Se disuelve INT-3 (1,0 mmol) en etanol (5 ml) y se añade yoduro de metilo (1,0 mmol). La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez completada, se añade hidrazina (5 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 h. La mezcla se concentra hasta un exceso de hidrazina ambiente, el residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%) y el producto se recoge y liofiliza para proporcionar la sal de trifluoroacetato de ácido 2-[2-hidrazinilidenimidazolidin-1-il]acético (234).

20 Los compuestos 235-336 pueden sintetizarse usando métodos similares para preparar el compuesto 234 reemplazando glicina con alanina o valina. Los compuestos 247-349 pueden sintetizarse usando métodos similares para elaborar el producto intermedio de diamina para el compuesto 237 y luego siguiendo el protocolo para elaborar 234.

25 Síntesis del compuesto 250

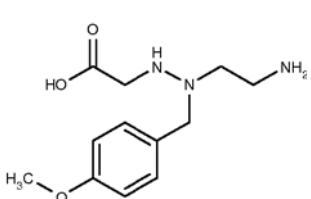


Paso 1: 1-(2-azidoethyl)-1-[(4-metoxifenil)methyl]hidrazina (INT-4)



La síntesis de hidrazinil etil azida protegida con PMB se prepara como se describe en *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10(30), 5811.

50 Paso 2: ácido 2-[2-(2-aminoethyl)-2-[(4-metoxifenil)methyl]hidrazin-1-il]acético (INT-5)



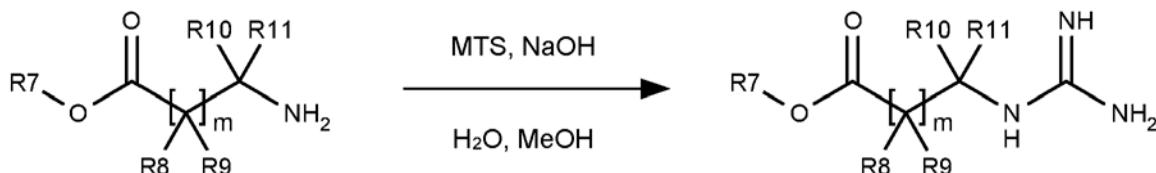
60 Se disuelve ácido 2-cloropropiónico (2,0 mmol) en éter dietílico (5 ml) y se añade INT-4 (2,0 mmol). La reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y el precipitado se filtra y se lava con éter dietílico para producir la sal de HCl. La sal se disuelve en agua-acetona (1:10, 5 ml) y se añade trifenilfosfina (TPP). La mezcla se calienta a 50°C durante 14 horas.

65 Paso 3: ácido 2-(3-imino-1,2,4-triazinan-2-il)acético (250)

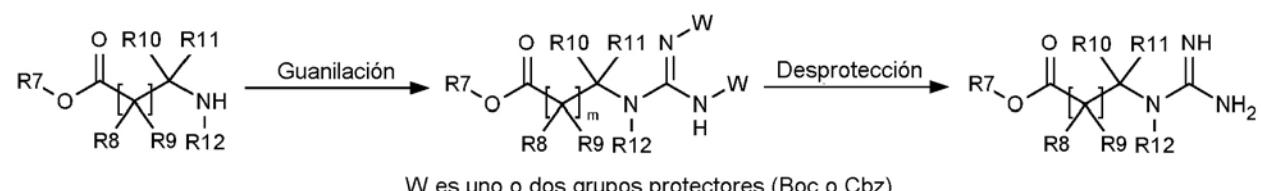
Se disuelve INT-5 (1,0 mmol) en agua, se añade carbonato de sodio (2,5 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (1,3 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactiva con ácido trifluoroacético y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%) y el producto se recoge y liofiliza para proporcionar la sal de trifluoroacetato de ácido 2-(3-imino-1,2,4-triazinan-2-il)acético (250).

Los compuestos 251-252 pueden sintetizarse usando métodos similares para elaborar el compuesto 250 reemplazando el ácido 2-cloroacético con ácido 2-cloropropanoico o ácido 2-cloro-3-metilbutanoico.

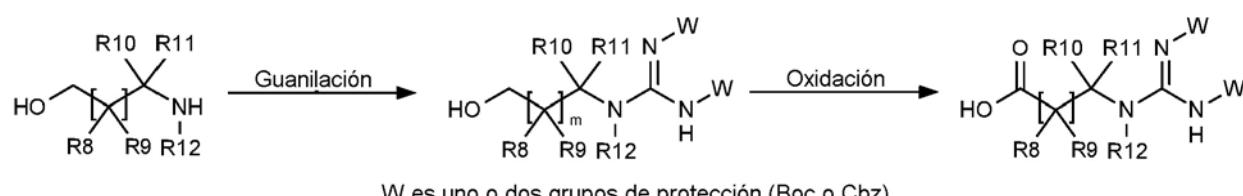
Método general para elaborar compuestos que contienen guanidina de la divulgación



Las guanidinas se elaboran a partir de aminas usando agentes de guanilación estándar (por ejemplo, sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea [MTS], cianamida, N,N-di-Boc-1H-pirazol-1-carboxamida, etc.). Un método preferido que usa MTS se describe en *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1217, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 238 y *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2483. Brevemente, las aminas se disuelven o suspenden en un solvente alcohólico acuoso básico y se hacen reaccionar con sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (MTS) durante 24-72 h o más y los productos precipitados se aíslan por filtración. Si es necesario, la hidrólisis del éster se realiza mediante tratamiento con ion de hidróxido (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc.) en un solvente alcohólico acuoso o THF, para producir el producto deseado.

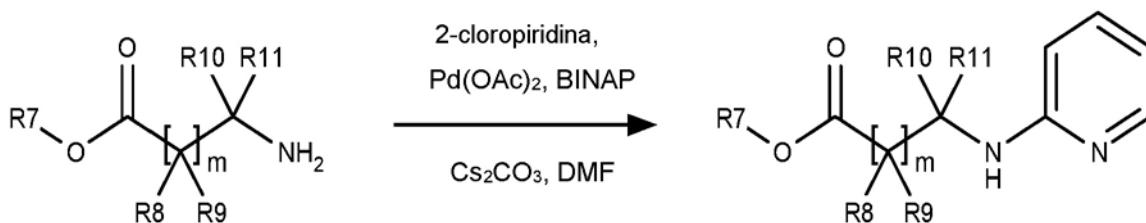


En algunos casos, las guanidinas se elaboran a partir de aminas en condiciones anhidras usando agentes guanilantes activados por pirazol (por ejemplo, clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamidina, nitrato de 3,5-dimetil-1-pirazolilformaminidio, N-Boc-1H-pirazol-1-carboxamidina, N,N'-di-Boc-1H-pirazol-1-carboxamidina, N-(benciloxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina y N,N'-bis(benciloxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina). Los métodos para usar agentes guanilantes activados por pirazol se revisan en *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 3909. Brevemente, las aminas se usan en exceso o con una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, etc.) y se disuelven en solvente (por ejemplo, DMF, acetonitrilo, THF, metanol, dclorometano, etc.). La reacción se agita durante 4-72 h y a temperatura ambiente, pero en algunos casos se requiere calentamiento. Cuando se usan agentes guanilantes activados por pirazol protegidos (es decir, W = BoCo Cbz), los productos pueden purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal. Si es necesario, la hidrólisis del éster se realiza mediante tratamiento con ion de hidróxido (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc.) en un solvente alcohólico acuoso o THF, para proporcionar el ácido carboxílico. Finalmente, se usan condiciones de desprotección estándar para eliminar los grupos protectores de guanidina (es decir, eliminación de TFA de Boc o hidrogenación de Cbz) para proporcionar el producto deseado.

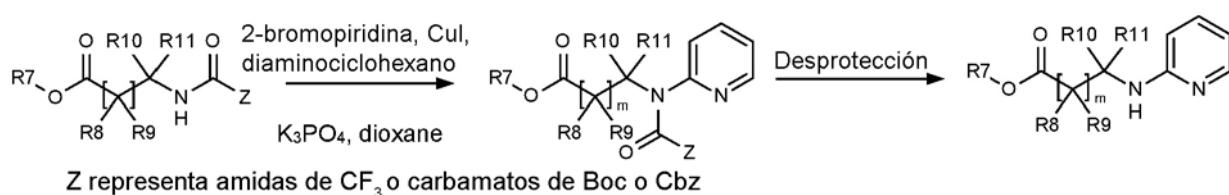


En otros casos, se usan aminoalcoholes con el método anterior. Después de la guanilación, el alcohol se oxida al ácido carboxílico usando metaperyodato de sodio y cloruro de rutenio (III) (catalítico) en acetonitrilo, acetato de etilo y agua (*Org. Lett.* **2008**, 10, 5155). Finalmente, se usan condiciones de desprotección estándar para eliminar los grupos protectores de guanidina (es decir, eliminación de TFA de Boc o hidrogenación de Cbz) para proporcionar el producto deseado.

Método general para elaborar compuestos que contienen 2-aminopiridina de la divulgación

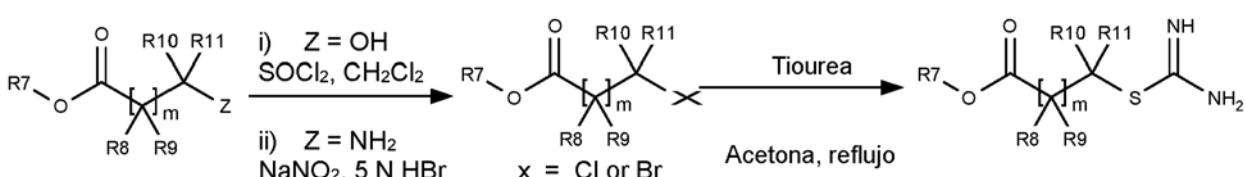


Las aminopiridinas pueden elaborarse usando métodos de acoplamiento cruzado como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130(20), 6586 y *J. Org. Chem.* **1996**, 61(21), 7240. Brevemente, se disuelven o suspenden aminas, 2-halopiridinas y una base suficiente (por ejemplo, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, etc.) en un solvente polar (por ejemplo, DMF, dioxano), luego pueden añadirse paladio catalítico (por ejemplo PdCl_2 o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) y ligando de fosfina (por ejemplo, BINAP), y la reacción se calienta a más de 80°C durante 4-6 h. Si es necesario, la hidrólisis del éster por tratamiento con ion de hidróxido (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc.) en un solvente alcohólico acuoso o THF, proporciona el producto deseado.



Alternativamente, se usan métodos de acoplamiento cruzado de amidas de Buchwald para generar compuestos deseados como se describe en ver *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11684 y *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727. Brevemente, las aminas se protegen como amidas o carbamatos (por ejemplo, trifluoroacetamida, Boc, Cbz, etc.) y se hacen reaccionar con 2-bromopiridina en un solvente polar (por ejemplo, dioxano, DMF) con una base (por ejemplo, fosfato de potasio tribásico, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, etc.), ligando de trans-1,2-diaminociclohexano racémico y yoduro de cobre (I) catalítico. La solución se desgasifica durante 5 minutos burbujeando gas nitrógeno directamente en la solución y la mezcla se calienta a más de 95°C durante 6-12 horas. Los grupos protectores de amina se eliminan usando condiciones estándar y, si es necesario, la hidrólisis del éster por tratamiento con ion de hidróxido (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc.) en un solvente alcohólico acuoso o THF, proporciona el producto deseado.

Método general para elaborar pseudotiourea que contiene compuestos de la divulgación



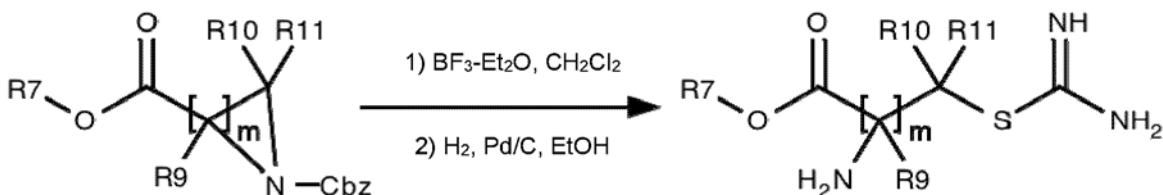
50

Las pseudotioureas pueden elaborarse mediante la reacción de una tiourea con haluros de alquilo como se describe en *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1217. Brevemente, los ácidos o ésteres 3-cloropropiónicos pueden hacerse reaccionar con tiourea en un solvente polar (por ejemplo, acetona) seguido de refluxo de la mezcla durante 48 h. Los ácidos o ésteres 3-cloropropiónicos pueden elaborarse mediante la reacción de ácidos 3-hidroxipropiónicos con cloruro de tionilo como se describe en la Publicación de Patente Internacional Nº WO9933785.

55

Alternativamente, las pseudotioureas pueden elaborarse a partir de compuestos de amino mediante bromuros de alquilo usando métodos como los descritos en *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9(10), 1641 y la Publicación de Patente Internacional Nº WO2002009705. Brevemente, los ácidos o ésteres 3-aminocarboxílicos pueden convertirse en ácidos o ésteres 3-bromocarboxílicos mediante activación con nitrito de sodio en presencia de ácido bromhídrico. El compuesto de bromo resultante puede hacerse reaccionar con una tiourea en un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno o acetona) a más de 60°C durante 4-24 h. Si es necesario, la hidrólisis del éster por tratamiento con ion de hidróxido (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc.) en un solvente alcohólico acuoso proporcionaría el producto deseado.

Método general para elaborar compuestos que contienen 2-aminopseudotiourea de la divulgación



Las 2-aminopseudotrioureas pueden elaborarse a partir de aziridinas mediante métodos similares a los descritos en *Chem. Comm.* **2000**, 7, 619 y *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3(18), 3357. Brevemente, las N-Cbz-2-carboxiaziridinas pueden hacerse reaccionar con tiourea y borotrifluoruro-eterato en un solvente inerte (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, etc.). La hidrogenación posterior en presencia de paladio sobre carbono y, si es necesario, la hidrólisis del éster por tratamiento con ion de hidróxido (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc.) en un solvente alcohólico acuoso, proporcionaría el producto deseado. Las 2-carboxiaziridinas pueden elaborarse mediante métodos como se describe en *Synlett* **2001**, 5, 679 y *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(13), 2065 y pueden convertirse en aziridinas protegidas con Cbz mediante métodos estándar.

15

20

Muchos materiales de partida para los compuestos de la invención están disponibles comercialmente o se conocen métodos de síntesis en la bibliografía. La Tabla 15 enumera los materiales de partida para la síntesis de los compuestos de la invención y proporciona referencias bibliográficas para reactivos poco comunes.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 15. Materiales de partida para la síntesis de los compuestos seleccionados

#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
SM01		ácido (3R)-3-aminobutírico	3775-73-3	Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1130
SM02		ácido (3S)-3-aminobutírico	3775-72-2	Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1130
SM03		β -alanina-2,2,3,3-D ₄	116173-67-2	J. Labelled Compd. Ra. 1988, 25(2), 217
SM04		β -alanina-3,3-D ₂	116173-66-1	J. Labelled Compd. Ra. 1988, 25(2), 217
SM05		ácido 2,2-difluoro-3-amino- propanoico	428452-49-7	Tetrahedron Lett. 2003, 44(11), 2375; Solicitud Int. de PCT, 2007062308
SM06		ácido 3-azetidinacarboxílico	36476-78-5	Disponible comercialmente
SM07		ácido 3-amino-4,4,4-trifluorobutanoico	584-20-3	Disponible comercialmente
SM08		<i>terc</i> -butil (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclopropano- 1-carboxilato	150626-49-6	JP 05155827 A 19930622
SM09		<i>terc</i> -butil (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminocyclopropano- 1-carboxilato	150737-97-6	JP 05155827 A 19930622; Publicación de Patente Internacional Nº WO 2008123207

(continuación)

#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
5	SM10	ethyl (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclopropano-1-carboxylate	613261-17-9	J. Org. Chem. 2003, 68(20), 7884; Org. Lett. 2013, 15(4), 772;
10	SM11	ethyl (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(benzoxycarbonyl)amino]cyclopropano-1-carboxylate	613261-16-8	J. Org. Chem. 2003, 68(20), 7884; Org. Lett. 2013, 15(4), 772; además también pueden usarse los protocolos como se describe en Tetrahedron 2012, 68(47), 9566 para generar materiales de partida útiles
15	SM12	ethyl (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(methoxycarbonyl)amino]cyclopropano-1-carboxylate	1356459-72-7	J. Org. Chem. 2003, 68(20), 7884; Org. Lett. 2013, 15(4), 772; además también pueden usarse los protocolos como se describe en Tetrahedron 2012, 68(47), 9566 para generar materiales de partida útiles
20	SM13	ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclobutano-1-carboxílico	221158-95-8	J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3217; J. Org. Chem. 2005, 70(20), 7963; Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11 (17), 3569
25	SM14	ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminocyclobutano-1-carboxílico	648433-09-4	J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3217; J. Org. Chem. 2005, 70(20), 7963
30	SM15	ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminocyclobutano-1-carboxílico	951173-26-5	J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3217
35	SM16	ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclobutano-1-carboxílico	951173-27-6	J. Org. Chem. 2009, 74(8), 3217
40	SM17	ácido 2-metil-3-azetidinacarboxílico	1638771-37-5	<i>trans</i> isómeros quirales: Synthesis 2005, 20, 3508; Chiral <i>cis</i> isomers: J. Org. Chem. 2012, 77(17), 7212
45	SM18	ácido 2-hidroxi-3-azetidinacarboxílico	70807-37-3	Disponible comercialmente; Publicación de Patente Internacional Nº WO2011043817
50	SM19	ácido 2-amino-3-azetidinacarboxílico	138650-25-6	Disponible comercialmente
55				
60				

(continuación)

#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
5	SM20 	ácido 3-fluoro-3-azetidinacáboxilico	1363380-85-1	Publicación de Patente Internacional Nº WO2013019561; J. Org. Chem. 2009, 74(5), 2250; o elaborado mediante desprotección de of ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-fluoroazetidina-3-carboxílico
10	SM21 	ácido 2-metil-3-azetidinacáboxilico	1213240-07-3	Disponible comercialmente; or made by deprotection of 1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-metilazetidina-3-carboxílico ácido [887591-62-0]
15	SM22 	ácidos (3S)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoicos	151871-99-7	Chem. Comm. 2012, 48(34), 4124
20	SM23 	ácidos (3R)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoicos	151911-19-2	Chem. Comm. 2012, 48(34), 4124
25	SM24 	ácido (2S,3S)-2,3-diamino-4,4,4-trifluorobutanoico	1632315-15-1	J. Fluorine Cem. 2015, 171, 67
30	SM25 	etil (2S,3R)-2,3-diamino-4,4,4-trifluorobutanoato	1219366-64-9	Publicación de Patente Internacional Nº WO2010031750
35	SM26 	ácido (2R,3R)-2,3-diamino-4,4,4-trifluorobutanoico	NA	Elaborado por protocolos similares como [1632315-15-1] anterior pero usando (R)-N-[(1 E)-etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida [1219607-85-8]
40	SM27 	etil (2R,3S)-2,3-diamino-4,4,4-trifluorobutanoato	NA	Elaborado por protocolos similares como [1219366-64-9] anterior pero usando (R)-N-[(1 E)-etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida [1219607-85-8]
45	SM28 	ácido (3R)-3-amino(4,4,4-2H3)butanoico	NA	Elaborado de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de ácido 3-aminobutírico quiral in Helv. Chim. Acta 1988, 71,1824 y Tetrahedron: Asymmetry 1991, 3, 183, pero reemplazando el ácido crotónico con ácido 2-butenoico-4,4,4-d3 [1375453-29-4] elaborado de acuerdo con J. Magn. Reson. 2011, 210(1), 107
50	SM29 	ácido (3S)-3-amino(4,4,4-2H3)butanoico	NA	Como anteriormente

(continuación)

#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
5	SM30 	ácido (S)-3-amino-4,4-difluoro-butanoico	111218-68-9	Tetrahedron Asymmetry 1994, 5(6), 1119
10	SM31 	ácido (R)-3-amino-4,4-difluoro-butanoico	109537-89-5	Tetrahedron Asymmetry 1994, 5(6), 1119
15	SM32 	ácido 3-amino-4-fluorobutanoico	77162-47-1	Syn. Comm. 1985, 15(5), 377
20	SM33 	ácido (3S)-3-aminopent-4-enoico	1389348-84-8	Elaborado por hidrogenación de etil (3S)-3-aminopent-4-inoato [149251-15-0] a 1 atm usando catalizador de Lindlar y luego hidrólisis de éster
25	SM34 	ácido (3R)-3-aminopent-4-enoico	1388637-32-8	Elaborado por hidrogenación de etil (3R)-3-aminopent-4-inoato [188853-28-3] a 1 atm usando catalizador de Lindlar y luego hidrólisis de éster
30	SM35 	etil (3S)-3-aminopent-4-enoato	149251-15-0	Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7(13), 1699; Patente U.S. 5536869; el éster puede hidrolizarse antes o después del paso de guanilación
35	SM36 	etil (3R)-3-aminopent-4-enoato	188853-28-3	Bioorg. Med. Chem. 1999, 7(10), 2221; el éster puede hidrolizarse antes o después del paso de guanilación
40	SM37 	ácido 3-amino-pentanoico	18664-78-3	Disponible comercialmente
45	SM38 	ácido (R)-3-amino-pentanoico	131347-76-7	Disponible comercialmente
50	SM39 	ácido (S)-3-amino-pentanoico	14389-77-6	Disponible comercialmente
55	SM40 	ácido (3R)-3-aminohexanoico	775551-50-3	Synthesis 2008, 7, 1153 & Chem. Commun. 2007, 8, 849

60

65

(continuación)

#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
5	SM41 	ácido (3S)-3-aminohexanoico	91298-66-7	ChemBioChem 2009, 10(9), 1558 & Sinlett 1994, 10, 795
10	SM42 	ácido 3-amino-4-metylpentanoico	5699-54-7	Disponible comercialmente
15	SM43 	ácido (S)-3-amino-4-metylpentanoico	40469-85-0	Disponible comercialmente
20	SM44 	ácido (R)-3-amino-4-metylpentanoico	75992-50-6	Disponible comercialmente
25	SM45 	3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol	26734-09-8	Disponible comercialmente; requiere oxidación del alcohol después de la guanilación
30	SM46 	[1-(aminometil)ciclopropil]metanol	45434-02-4	Disponible comercialmente; requiere oxidación del alcohol después de la guanilación
35	SM47 	etil 1-(aminometil)ciclobutano-1-carboxilato	911060-83-8	Disponible comercialmente; el éster puede hidrolizarse antes o después del paso de guanilación
40	SM48 	ácido 3-amino-3-metilbutanoico	625-05-8	Disponible comercialmente
45	SM49 	ácido 2-(1-aminociclopropil)acético	133616-20-3	Synlett 1991, 2, 87
50	SM50 	ácido 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclobutylacético	249762-02-5	Disponible comercialmente; requiere hidrólisis del grupo protector Boc antes de la guanilación
55	SM51 	ácido (2R,3R)-3-amino-2-metilbutanoico	139344-67-5	Publ de Pat. U.S., 20110218342; Tetrahedron, 2007, 63(26), 5820
60	SM52 	ácido (2S,3R)-3-amino-2-metilbutanoico	863115-43-9	Elaborado por un protocolo análogo descrito en Heterocycles 1999, 50 (2), 677 para [39801-26-8] pero usando (R)-(-)-N-metoxi-2-pirrolidina carboxamida

(continuación)

#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
5	SM53 	ácido (2R,3S)-3-amino-2-metilbutanoico	39801-26-8	Heterocycles 1999, 50(2), 677; J. Org. Chem. 1993, 58(8), 2282
10	SM54 	ácido (2S,3S)-3-amino-2-metilbutanoico	139344-68-6	J. Am. Chem. Soc. 2005, 127(32), 11252; J. Org. Chem. 1993, 58(8), 2282
15	SM55 	ácido pirrolidina-3-carboxílico	59378-87-9	Disponible comercialmente
20	SM56 	ácido (3S)-pirrolidina-3-carboxílico	72580-53-1	Disponible comercialmente
25	SM57 	ácido (3R)-pirrolidina-3-carboxílico	72580-54-2	Disponible comercialmente
30	SM58 	ácido 2-[(2S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)azetidin-2-yl]acetyl]azetidin-2-yl acético	1289384-58-2	Elaborado a partir de ácido (S)-(tert-butoxycarbonil)azetidina-2-carboxílico de acuerdo con el protocolo descrito en la Publicación de Patente Internacional Nº WO2011111875; requiere hidrólisis del grupo protector Boc antes de la guanilación
35	SM59 	ácido 2-[(2R)-1-[(tert-butoxycarbonyl)azetidin-2-yl]acetyl]azetidin-2-yl acético	1369534-61-1	Elaborado a partir de ácido (R)-(tert-butoxycarbonil)azetidina-2-carboxílico de acuerdo con el protocolo descrito en la Publicación de Patente Internacional Nº WO2011111875; requiere hidrólisis del grupo protector Boc antes de la guanilación
40	SM60 	ácido cis-3-amino-2-hydroxycyclobutane-1-carboxylico	74316-27-1	Disponible comercialmente
45	SM61 	ácido trans-3-amino-2-hydroxycyclobutane-1-carboxylico	74307-75-8	Disponible comercialmente
50	SM62 	ácido 3-[[[(tert-butoxycarbonyl)azetidin-2-yl]amino]-1-hydroxycyclobutane-1-carboxylico	1067239-17-1	Publicación de Patente Internacional Nº WO2011044538 & WO2008124821 ; requiere hidrólisis del grupo protector Boc antes de la guanilación
60				

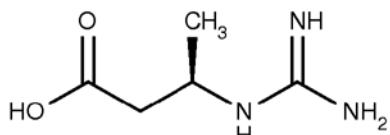
(continuación)

#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
5	SM63		etil 3-amino-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclobutane-1-carboxilato NA	etil 1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-hidroxyciclobutano-1-carboxilato [413597-67-8] (Publ. de Sol. de Pat. de U.S., 20060292073) se convierte en la amina mediante la activación del grupo hidroxilo (por ejemplo cloruro de tosilo y piridina), desplazamiento con azida de litio, y reducción a la amina (es decir hidrogenación catalítica de pd/C o con trifenilfosfina)
10	SM64		ácido 2-(azetidin-3-il)acético 183062-92-2	Disponible comercialmente; o elaborado por desprotección de ácido 2-{1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]azetidin-3-il}acético [183062-96-6] antes de la guanilación
15	SM65		ácido L-(2S)-2,3-diaminopropionic 4033-39-0	Disponible comercialmente
20	SM66		β-chloroalanina 51887-88-8 (D) 13215-35-5 (D/L)	Org. Biomol. Chem. 2005, 3(18), 3357
25	SM67		ácido (2S,3R)-2-amino-3-chlorobutanoico 64233-79-0	Elaborar los estereoisómeros deseados a partir de L-treonina y L-allo-treonina usando un procedimiento similar descrito en: Publicación de Patente Internacional Nº WO9933785
30	SM68		ácido 3-chloropropionic-2,2,3,3-d4 1219802-17-1	Disponible comercialmente
35	SM69		etil 3-bromo-2,2-difluoropropionato 111773-24-1	Disponible comercialmente
40	SM70		etil 3-chloro-4,4,4-trifluorobutanoato 1309602-63-8	Disponible comercialmente
45	SM71		ácido (2S,3R)-2,3-diaminobutanoico 25023-80-7	Org. Biomol. Chem. 2003, 1(21), 3708; Synlett 1996, 7, 621; Tetrahedron 2001, 57(39), 8267
50	SM72		ácido (2S,3S)-2,3-diaminobutanoico 80999-51-5	Org. Biomol. Chem. 2003, 1(21), 3708; Synlett 1996, 7, 621; Tetrahedron 2001, 57(39), 8267
55				
60				

(continuación)

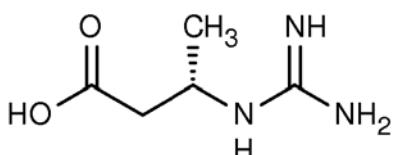
#	Estructura	Material de Partida	Número CAS	Referencia
5	SM73 	ácido 2,3-diaminopropionico	54897-59-5	Disponible comercialmente

10 Síntesis del compuesto 219



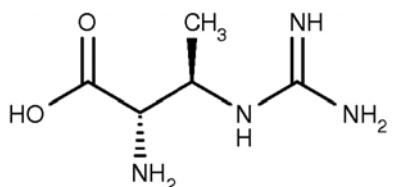
20 Se suspendieron ácido (R)-aminobutírico SM01 (750 mg, 7,27 mmol) y sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (MTS, 1,21 g, 4,36 mmol) en metanol (4 ml). Después de la adición de hidróxido de sodio 3 N en agua (2,62 ml, 1,09 eq.), la solución transparente se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Posteriormente, el precipitado blanco se filtró y se lavó con agua/metanol (15 ml, 1/2). El polvo blanco se secó al aire durante 1 hora y luego se puso a alto vacío durante 2 días para producir el ácido (3R)-3-carbamimidamidobutanoico (219) como un sólido blanco (879 mg, 83%); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.81 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.15 (d, 3H); ES(pos)MS m/z 146.1 (M+H⁺).

25 Síntesis del compuesto 220



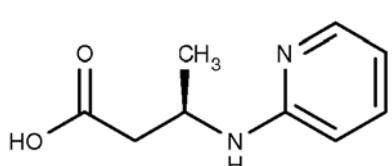
35 El ácido (S)-aminobutírico SM02 (750 mg, 7,27 mmol) se convirtió en el ácido (3S)-3-carbamimidamidobutanoico (220) correspondiente de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 219. El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco después de secado a alto vacío durante 3 días (756 mg, 72%); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.84 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.18 (d, 3H). ES(pos) MS m/z 145.9 (M+H⁺).

40 Síntesis del compuesto 221



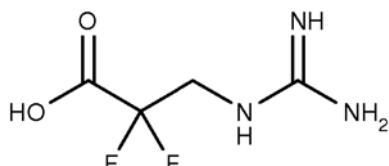
50 Se agita una suspensión de ácido (2S,3R)-2,3-diaminobutanoico SM71 (25 mmol) y sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (MTS, 25 mmol) en metanol (25 ml) durante 5 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se enfriá a 0° C, se filtra a través de una frita de vidrio de porosidad media y el sólido recogido se lava con agua y se seca para proporcionar el compuesto 221 como una mezcla de regiosímeros. El material se purifica mediante cromatografía HPLC preparativa y el producto se recoge y se liofiliza para producir el compuesto 221.

55 Síntesis del compuesto 223



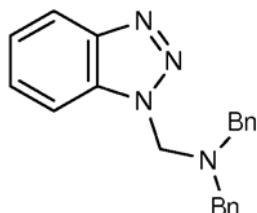
Se disuelven 2-cloro-piridina (25 mmol), acetato de paladio (II) (2,5 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (2,5 mmol) y carbonato de cesio (65 mmol), en tolueno (75 ml) en un recipiente sellado previamente desgasificado. La mezcla se enjuaga con nitrógeno gaseoso. Se añade metil-(R)-3-aminobutirato SM01 (20 mmol) a la solución bajo nitrógeno y la mezcla sellada se calienta durante la noche a 100° C. La reacción se enfria a temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con tampón pH 7 y agua. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10:90 metanol-diclorometano) para producir ácido (3R)-3-[(piridin-2-il)amino]butanoico (223).

10 Síntesis del compuesto 257



Paso 1: (1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)dibencilamina (INT-6)

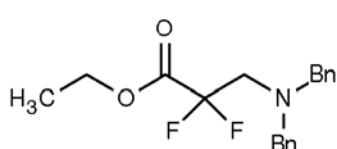
20



30 El hidroximetilbenzotriazol (10,4 g, 69,7 mmol) y la dibencilamina (13,4 ml, 69,7 mmol) se convirtieron en INT-6 (rendimiento del 95%) de acuerdo con el protocolo de la US2009/054414.

Paso 2: 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (INT-7)

35

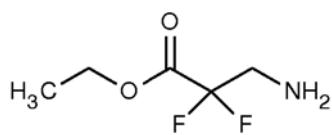


40

Se acoplaron bromodifluoro acetato de etilo (4,8 g, 23,65 mmol) e INT-6 (7,78 g, 23,7 mmol) de acuerdo con el protocolo de la US2009/054414 para proporcionar INT-7 (53% de rendimiento).

Paso 3: sal de TFA de 3-amino-2,2-difluoropropanoato de etilo (INT-8)

45

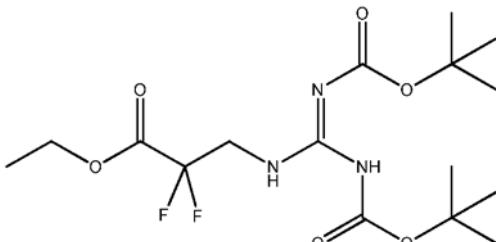


50

Se disolvió el INT-7 (1,52 g, 4,59 mmol) en etanol (25 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,372 ml, 4,85 ml) y una cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono y la reacción se sometió a hidrógeno a presión atmosférica durante 16 h. Posteriormente, el catalizador se eliminó mediante filtración a través de celite y se lavó con etanol. El filtrado resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con tolueno (50 ml) y se concentró, esto se repitió dos veces para eliminar el solvente residual y el exceso de agua. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar el INT-8 como un aceite amarillento (usado como bruto en el siguiente paso).

60 Paso 4: 3-{[(14-[(terc-butoxi)carbonil]amino){[(terc-butoxi)carbonil]imino}]metil]amino}-2,2-difluoropropanoato de etilo (INT-9)

65

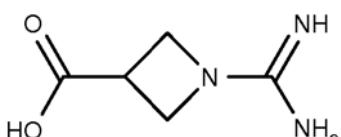


La sal bruta de TFA de INT-8 se disolvió en THF seco (10 ml) y luego se trató con trietilamina (1,36 ml, 9,73 mmol) y N,N'-di-Boc-1H-pirazol-1-carboxamidina (1,57 g, 5,05 mmol). Despues de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml) y luego se lavó con agua (2 x 100 ml) ajustando el pH de la capa acuosa a pH 1-2 usando HCl 1N. Luego, los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo (100 ml). La segunda fase orgánica se lavó a su vez con agua acidificada (100 ml) usando HCl 1 N para ajustar el pH a 1-2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir INT-9 como un aceite viscoso que solidificó tras reposar (1,25 g, 70% para dos pasos); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.42 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.05 (td, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (t, 3H).

20 Paso 5: Compuesto 257

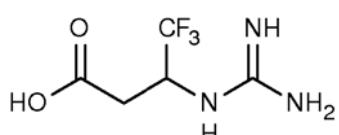
Se disuelve INT-9 (0,5 g) en THF (5 ml) y se añade LiOH 1 N (2,5 ml). Una vez que se ha completado la hidrólisis del éster, la mezcla se concentra al vacío y el residuo se disuelve en ácido trifluoroacético-diclorometano 1:4 (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche para eliminar los grupos protectores de Boc. La mezcla se concentra al vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía HPLC preparativa y el producto se recoge y se liofiliza para producir el compuesto 257. Alternativamente, el éster en INT-8 se hidroliza usando hidróxido de litio para elaborar SM05 y el aminoácido resultante se guanilada usando clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamidina y diisopropiletilamina en DMF como se muestra a continuación para el compuesto 261.

30 Síntesis del compuesto 258



40 Se suspendió ácido 3-azetidinacarboxílico **SM06** (2,0 g, 19,8 mmol) en agua (2 ml) y luego se trató con una solución de hidróxido de sodio 10 N en agua (1,96 ml, 19,6 mmol). La solución espesa de color amarillento se trató luego con cianamida sólida (1,01 g, 24 mmol) y la mezcla se volvió sólida al instante. Se añadió más agua (5 ml) para asegurar una agitación adecuada y luego se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, se filtró el sólido blanco, se lavó con agua fría (10 ml, 0° C) y luego se secó al aire durante 2 horas. El secado a alto vacío durante 2 días proporcionó el compuesto 258 como un sólido blanco (1,48 g, 52%); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 4.19 (t, 2H), 4.07 (dd, 2H), 3.34 (m, 1H); ES(pos) MS m/z 143.9 (M+H⁺).

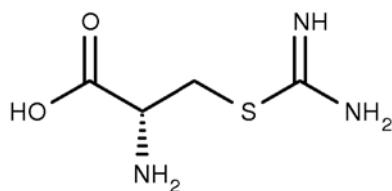
45 Síntesis del compuesto 261



55 Se disolvieron ácido 3-amino-4,4,4-trifluorobutírico **SM07** (500 mg, 3,18 mmol) y diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,68 mmol) en DMF seca (3 ml). Despues de la adición de clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamidina (593 mg, 3,50 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 20 días a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con metanolagua (2/1, 15 ml) y se secó al aire. El secado a alto vacío durante la noche proporciona el compuesto 261 deseado en forma de un polvo blanco (135 mg, 21%); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 4.09 (m, 1H), 2.47 (dd, 1H), 2.22 (dd, 1H); ES(pos) MS m/z 200.07 (M+H⁺).

Síntesis del compuesto 275

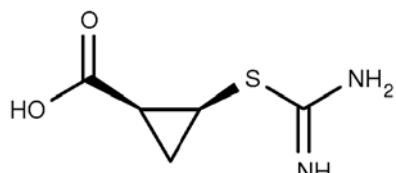
5



10 Se agita tiourea (100 mmol) y clorhidrato de β -cloro-D-alanina **SM66** (100 mmol) en acetona (22 ml) a refluro durante 48 h. Se añade acetona (aproximadamente 150 ml) y la mezcla se agita vigorosamente para promover la solidificación. El sólido se descompone, se agita hasta que está fino, se filtra bajo nitrógeno y se lava con acetona. El sólido bruto se disuelve en 2-propanol caliente (120 ml) y se diluye con éter dietílico hasta que se enturbia (80 ml) y se cristaliza para producir ácido (2R)-2-amino-3-(carbamimidoylsulfanil)propanoico (275).

15 Síntesis del compuesto 278

20

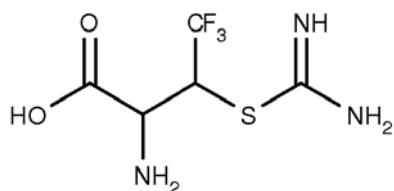


25 A un matraz se le añade ácido cis-2-aminociclobutano-1-carboxílico (18,8 mmol) y 24,5 ml de ácido bromhídrico 5 N. La reacción se enfria en un baño de hielo a 0-5°C, seguido de la adición gota a gota de nitrito de sodio (30,1 mmol) en 7,5 ml de agua durante cinco horas. La temperatura se mantiene por debajo de 5°C durante la adición. Una vez completada la adición, la reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluye con éter dietílico (15 ml), la capa acuosa se elimina y la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 N (15 ml). Las capas acuosas combinadas se lavan con acetato de etilo (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida.

35 A una suspensión de tiourea (15 mmol) en tolueno (50 ml) en un baño de aceite a 60°C se le añade ácido trans-2-bromociclobutano-1-carboxílico (2,5 mmol). La reacción se agita a 60°C durante 5 h. Luego, se elimina el tolueno a presión reducida y el residuo resultante se diluye con agua (25 ml) y ácido clorhídrico 1 N (30 ml), para lograr un pH de 1-1,5. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas y luego se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido resultante se disuelve en agua (3,0 ml) y se filtra a través de un filtro de nailon de 0,2 μm . El filtrado se purifica mediante HPLC preparativa (por ejemplo, columna de compresión Waters PrepPak cartucho Delta-Pak C18, 15 μm 25 x 100 mm, 95:5 agua-acetonitrilo a 12,0 ml/min). El producto se recoge y liofiliza para proporcionar el producto ácido cis-2-(carbamimidoylsulfanilo)ciclopropano-1-carboxílico (278).

40 Síntesis del compuesto 286

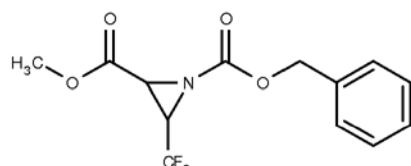
45



50

Paso 1: 1-bencil 2-metil 3-(trifluorometil)aziridina-1,2-dicarboxilato (INT-10)

55

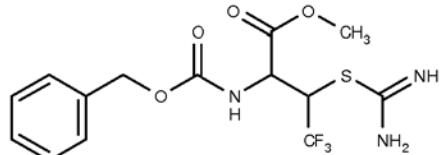


60

65 La INT-10 puede elaborarse mediante métodos como los descritos en *Synlett* 2001, 5, 679 y *Tetrahedron Lett.* 2006, 47 (13), 2065 y se convirtió en una aziridina protegida con Cbz mediante métodos estándar (ver *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3 (18), 3357).

Paso 2: 2-[(benciloxi)carbonil]amino-3-(carbamimidoilsulfanil)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (INT-11)

5



10

Se disuelve INT-10 (1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se enfriá a 0° C. Se añade gota a gota borotrifluoruro-eterato (1,0 mmol, diclorometano 1 M) y la reacción se calienta a temperatura ambiente. La reacción se vierte en HCl acuoso 0,1 N, la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-diclorometano 10-90) para producir INT-11.

15

Paso 3: ácido 2-amino-3-(carbamimidoilsulfanil)-4,4,4-trifluorobutanoico (286)

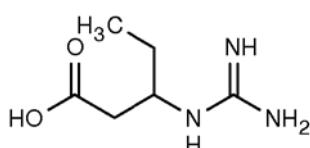
20

Se disuelve INT-11 (0,5 mmol) en metanol, se añade paladio al 10% sobre carbono (Pd/C 10% en moles) y el matraz se purga al vacío con gas hidrógeno 5 veces. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se usa gas nitrógeno para purgar el matraz y la mezcla se filtra a través de Celite para eliminar el Pd/C. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se trata con hidróxido de sodio 1 N en metanol. Una vez que se ha completado la hidrólisis del éster, la mezcla se concentra de nuevo a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en agua (3,0 ml) y se filtra a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. El filtrado se purifica mediante HPLC preparativa (por ejemplo, columna de compresión Waters PrepPak cartucho Delta-Pak C18, 15 µm 25 x 100 mm, 95:5 agua-acetonitrilo a 12,0 ml/min). El producto se recoge y liofiliza para proporcionar el producto ácido 3-(carbamimidoilsulfanil)-4,4,4-trifluorobutanoico (286).

25

Síntesis del compuesto 358

30



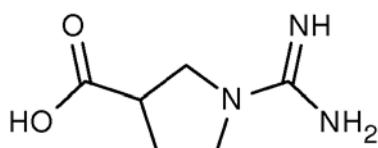
35

El ácido aminopentanoico **SM37** (500 mg, 4,27 mmol) se convirtió en el derivado de guanidino correspondiente de acuerdo con el procedimiento para el compuesto (219). El compuesto 358 deseado se obtuvo como un polvo blanco después de un secado a alto vacío (291 mg, 43%); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.63 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.29 (dd, 1H), 1.52 (m, 2H), 0.85 (t, 3H); ES(pos) MS m/z 160.11 (M+H⁺).

40

Síntesis del compuesto 376

45



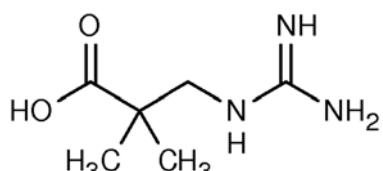
50

Se convirtió clorhidrato de ácido pirrolidin-3-carboxílico (500 mg, 3,30 mmol) en el derivado deseado (376) de acuerdo con un procedimiento modificado descrito para el compuesto 258 en el que se aumentó la cantidad de base para neutralizar la sal de HCl del material de partida. El material final se aisló como un polvo blanco (198 mg, 38%); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.4 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 1H); ES(pos) MS m/z 158.09 (M+H⁺).

55

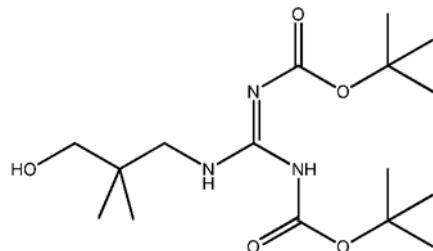
Síntesis del compuesto 366

60



65

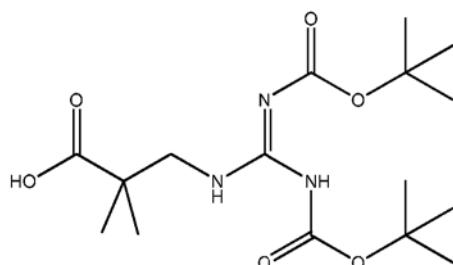
Paso 1: N-[*(1Z*)-{[(terc-butoxi)carbonil]imino}[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]metil]carbamato de terc-butilo (INT-12)



15 Se disolvió 3-amino-2,2-dimetilpropanol **SM45** (464 mg, 4,5 mmol) en THF seco (7 ml) y luego se trató con N,N'-di-Boc-1H-pirazol-1-carboxamidina (1,24 g, 4,0 mmol). Después de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml) y luego se lavó con agua (2 x 100 ml) ajustando el pH de la capa acuosa a pH 1-2 usando HCl 1N. Luego, los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo (100 ml). La segunda fase orgánica se lavó a su vez con agua acidificada (100 ml) usando HCl 1 N para ajustar el pH a 1-2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir INT-12 como un aceite viscoso que solidificó al reposar (1,32 g, 96%); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.48 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.18 (d, 2H), 3.13 (d, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 0.82 (s, 6H).

20

25 Paso 2: ácido 3-{[(1*Z*)-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}({[(terc-butoxi)carbonil]imino})metil]amino}-2,2-dimetilpropanoico (INT-13)



40 Se disolvió INT-12 (1,30 g, 3,76 mmol) en acetonitrilo (25 ml), tetracloruro de carbono (25 ml) y agua (40 ml). Se añadieron peródato de sodio (4,83 g, 22,6 mmol) y tricloruro de rutenio (50 mg, catalítico) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente o hasta que la TLC mostró que se había consumido el material de partida. La mezcla bifásica resultante se vertió en acetato de etilo (200 ml) y luego se lavó con agua (2 x 100 ml) ajustando el pH de la capa acuosa a pH 1-2 usando HCl 1N. Luego, los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo (100 ml). La segunda fase orgánica se lavó a su vez con agua acidificada (100 ml) usando HCl 1 N para ajustar el pH a 1-2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir INT-13 como una espuma sólida (1,05 g, 78%); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.47 (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 3.42 (d, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (s, 6H).

45

50 Paso 3: Compuesto 366

55 INT-14 se disuelve en ácido trifluoroacético-diclorometano 1: 4 (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche para eliminar los grupos protectores de Boc. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía HPLC preparativa para producir el compuesto 366.

Además de los compuestos descritos anteriormente, se usan protocolos similares para elaborar numerosos análogos que se muestran en la Tabla 16 a partir de los materiales de partida enumerados en la Tabla 15.

Tabla 16. Materiales de partida para la síntesis de los compuestos seleccionados

Compuesto Nº	Tabla Nº	Material de Partida	Protocolo
253	4	SM08 o SM09	Ver 261
254	4	SM10-SM12	Ver 261
255	4	SM03	Ver 219
256	4	SM04	Ver 219
257	4	SM05	Ver 257
258	4	SM06	Ver 258
259	4	SM13 o SM14	Ver 219
260	4	SM15 o SM16	Ver 219
261	4	SM07	Ver 261
262	4	SM24-SM27	Ver 261
327	4	SM08	Ver 261
328	4	SM09	Ver 261
329	4	SM10 o SM11	Ver 261
330	4	SM12	Ver 261
331	4	SM13	Ver 219
332	4	SM14	Ver 219
333	4	SM15	Ver 219
334	4	SM16	Ver 219
335	4	SM17	Ver 258
336	4	SM17	Ver 258
337	4	SM17	Ver 258
338	4	SM17	Ver 258
339	4	SM18	Ver 258
340	4	SM19	Ver 258
341	4	SM20	Ver 258
342	4	SM21	Ver 258
343	4	SM22	Ver 261
344	4	SM23	Ver 261
345	4	SM24	Ver 261
346	4	SM25	Ver 261
347	4	SM26	Ver 261
348	4	SM27	Ver 261
349	4	SM28	Ver 219
350	4	SM29	Ver 219
351	4	SM30	Ver 261
352	4	SM31	Ver 261
353	4	SM32	Ver 219

(continuación)

Compuesto Nº	Tabla Nº	Material de Partida	Protocolo
354	4	SM33	Ver 219
355	4	SM34	Ver 219
356	4	SM35	Ver 219
357	4	SM36	Ver 219
358	4	SM37	Ver 358
359	4	SM38	Ver 219
360	4	SM39	Ver 219
361	4	SM40	Ver 219
362	4	SM41	Ver 219
363	4	SM42	Ver 261
364	4	SM43	Ver 261
365	4	SM44	Ver 261
366	4	SM45	Ver 366
367	4	SM46	Ver 366
368	4	SM47	Ver 261
369	4	SM48	Ver 261
370	4	SM49	Ver 261
371	4	SM50	Ver 261
372	4	SM51	Ver 219
373	4	SM52	Ver 219
374	4	SM53	Ver 219
375	4	SM54	Ver 219
376	4	SM55	Ver 376
377	4	SM56	Ver 376
378	4	SM57	Ver 376
379	4	SM59	Ver 258
380	4	SM58	Ver 258
381	4	SM60	Ver 219
382	4	SM61	Ver 219
383	4	SM62	Ver 219
384	4	SM63	Ver 219
385	4	SM64	Ver 258
263	5	SM65	Ver 223
264	5	SM72	Ver 223
265	5	SM71	Ver 223
266	5	SM08 o SM09	Ver 223
267	5	SM10-SM12	Ver 223
268	5	SM03	Ver 223

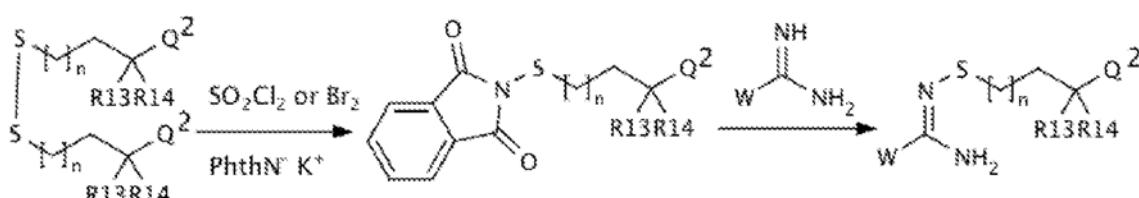
(continuación)

Compuesto Nº	Tabla Nº	Material de Partida	Protocolo
269	5	SM04	Ver 223
270	5	SM05	Ver 223
271	5	SM13 o SM14	Ver 223
272	5	SM15 o SM16	Ver 223
273	5	SM07	Ver 223
274	5	SM24-SM27	Ver 223
386	5	SM73	Ver 223
387	5	SM71	Ver 223
388	5	SM72	Ver 223
389	5	SM08	Ver 223
390	5	SM09	Ver 223
391	5	SM10 o SM11	Ver 223
392	5	SM12	Ver 223
393	5	SM13	Ver 223
394	5	SM14	Ver 223
395	5	SM15	Ver 223
396	5	SM16	Ver 223
397	5	SM17	Ver 223
398	5	SM17	Ver 223
399	5	SM17	Ver 223
400	5	SM17	Ver 223
401	5	SM18	Ver 223
402	5	SM19	Ver 223
403	5	SM20	Ver 223
404	5	SM21	Ver 223
405	5	SM22	Ver 223
406	5	SM23	Ver 223
407	5	SM24	Ver 223
408	5	SM25	Ver 223
409	5	SM26	Ver 223
410	5	SM27	Ver 223
411	5	SM28	Ver 223
412	5	SM29	Ver 223
413	5	SM30	Ver 223
414	5	SM31	Ver 223
415	5	SM32	Ver 223
416	5	SM33	Ver 223
417	5	SM34	Ver 223

(continuación)

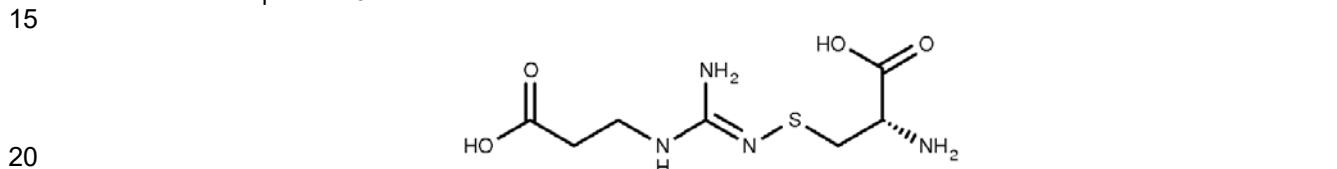
	Compuesto Nº	Tabla Nº	Material de Partida	Protocolo
5	418	5	SM35	Ver 223
10	419	5	SM36	Ver 223
15	420	5	SM38	Ver 223
20	421	5	SM39	Ver 223
25	422	5	SM45	Ver 223
30	423	5	SM46	Ver 223
35	424	5	SM47	Ver 223
40	425	5	SM48	Ver 223
45	426	5	SM49	Ver 223
50	427	5	SM50	Ver 223
55	428	5	SM51	Ver 223
60	429	5	SM52	Ver 223
65	430	5	SM53	Ver 223
70	431	5	SM54	Ver 223
75	432	5	SM58	Ver 223
80	433	5	SM59	Ver 223
85	434	5	SM60	Ver 223
90	435	5	SM61	Ver 223
95	436	5	SM62	Ver 223
100	275	6	SM66	Ver 275
105	276	6	SM67	Ver 275
110	277	6	SM67	Ver 275
115	278	6	SM08 o SM09	Ver 278
120	279	6	SM10-SM12	Ver 278
125	280	6	SM03	Ver 278
130	281	6	SM68	Ver 275
135	282	6	SM69	Ver 275
140	283	6	SM13 o SM14	Ver 275
145	284	6	SM15 o SM16	Ver 278
150	285	6	SM07	Ver 278
155	286	6	SM24-SM27	Ver 286

Esquema genérico para fabricar sulfanil N-amidino profármacos

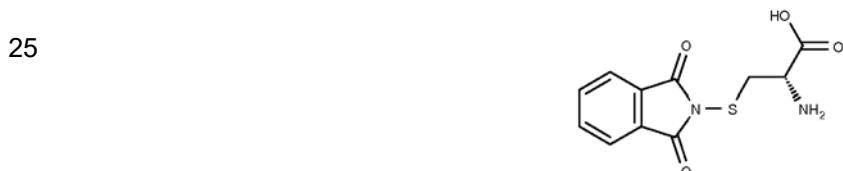


Los profármacos de sulfanil N-amidino pueden sintetizarse en varios pasos a partir de homodisulfuros a través de N-alquiltiol-ftalimida. Los disulfuros están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente a partir de sulfhidrilos usando condiciones estándar (por ejemplo, yodo-agua U.S. 6.025.488, sodium iodide-peroxide Synthesis, 2007, 3286-3289, etc.). En el paso 1, los disulfuros se hacen reaccionar con bromo o cloruro de sulfurilo para generar bromuros de sulfenilo o cloruros de sulfenilo *in situ* a de -15° C a 0° C en solvente inerte (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, etc.; ver J. Org. Chem. 1971, 36, 3828; and J. Org. Chem. 1986, 51 (26), 5333). La mezcla resultante se agita luego durante de 5 a 30 minutos y posteriormente se transfiere gota a gota a una suspensión de ftalimida de potasio en un solvente adecuado como 1,2-dicloroetano a de -15° C a 0° C (ver J. Med. Chem. 2009, 52 (14), 4142 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 6629). En el paso 2, se hacen reaccionar N-alquiltiol-ftalimidas con compuestos de amidino o guanidina para producir los productos deseados (ver J. Med. Chem. 2009, 52 (14), 4142 y la Publicación de Patente Internacional Nº WO2010100337).

Síntesis del compuesto 287



Paso 1: ácido (2S)-2-amino-3-[(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-il)sulfanil]propanoico (INT-15)



35 Se disuelven L-cistina (5 mmol), ftalimida (5 mmol), piridina (10 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añade bromo (5 mmol) gota a gota a la solución a 0° C y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se concentra a presión reducida y luego el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%). El producto se recoge y se liofiliza para proporcionar la sal de trifluoroacetato de INT-15.

Paso 2: ácido (2S)-2-amino-3-{{[amino[(2-carboxietil)amino]metiliden]amino}sulfanil}propanoico (287)

40 Se disuelven ácido β-guanidinopropiónico (1,00 mmol), INT-15 (1,15 mmol) y carbonato de potasio (1,15 mmol) en acetonitrilo anhídrico (10 ml) y se agita durante la noche. La reacción se concentra a presión reducida y luego el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%). El producto se recoge y se liofiliza para producir la sal de trifluoroacetato de 287.

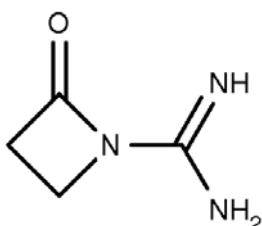
45 Además de la síntesis del compuesto 287 descrita anteriormente, pueden elaborarse profármacos adicionales combinando diferentes compuestos de guanidina (por ejemplo, ácido β-guanidinopropiónico, ácido β-guanidinobutanoico, ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético, L-homocistina, etc.) con diferentes tioles activados (por ejemplo, derivados de L-cistina, N,N-diacetil-L-cistina, ácido 2-(carboximetildisulfanil)acético, etc.) como se enumera en la Tabla 17.

Tabla 17. Materiales de partida para la síntesis de los compuestos seleccionados

Compuesto Nº	Compuesto de Guanidina	Material de Partida de Disulfuro [CAS]
288	ácido β-guanidinapropionico	<i>N,N'</i> -diacetil-L-cistina [5545-17-5]
289	ácido β-guanidinapropionico	ácido 2-(carboximetildisulfanil)acético [505-73-7]
290	ácido β-guanidinapropionico	2,2'-Ditiobis(etilammonio) sulfato [16214-16-7]
291	ácido β-guanidinapropionico	L-homocistina [626-72-2]
292	ácido β-guanidinapropionico	ácido 2,2'-ditiodietanosulfónico [45127-11-5]
293	ácido β-guanidinabutanoico	L-cistina [56-89-3]
294	ácido β-guanidinabutanoico	<i>N,N'</i> -diacetil-L-cistina [5545-17-5]
295	ácido β-guanidinabutanoico	ácido 2-(carboximetildisulfanil)acético [505-73-7]
296	ácido β-guanidinabutanoico	2,2'-ditiobis(etilammonio) sulfato [16214-16-7]
297	ácido β-guanidinabutanoico	L-homocistina [626-72-2]
298	ácido β-guanidinabutanoico	ácido 2,2'-ditiodietanosulfónico [45127-11-5]
299	ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético	L-cistina [56-89-3]
300	ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético	<i>N,N'</i> -diacetil-L-cistina [5545-17-5]
301	ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético	ácido 2-(carboximetildisulfanil)acético [505-73-7]
302	ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético	2,2'-ditiobis(etilammonio) sulfato [16214-16-7]
303	ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético	L-homocistina [626-72-2]
304	ácido 2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acético	ácido 2,2'-ditiodietanosulfónico [45127-11-5]
305	ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético	L-cistina [56-89-3]
306	ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético	<i>N,N'</i> -diacetil-L-cistina [5545-17-5]
307	ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético	ácido 2-(carboximetildisulfanil)acético [505-73-7]
308	ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético	2,2'-ditiobis(etilammonio) sulfato [16214-16-7]
309	ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético	L-homocistina [626-72-2]
310	ácido 2-(2-imino-1,3-diazinan-1-il)acético	ácido 2,2'-ditiodietanosulfónico [45127-11-5]
311	ácido 2-(1-metilguanidino)acético	L-cistina [56-89-3]
312	ácido 2-(1-metilguanidino)acético	<i>N,N'</i> -diacetil-L-cistina [5545-17-5]
313	ácido 2-(1-metilguanidino)acético	ácido 2-(carboximetildisulfanil)acético [505-73-7]
314	ácido 2-(1-metilguanidino)acético	2,2'-ditiobis(etilammonio) sulfato [16214-16-7]
315	ácido 2-(1-metilguanidino)acético	L-homocistina [626-72-2]
316	ácido 2-(1-metilguanidino)acético	ácido 2,2'-ditiodietanosulfónico [45127-11-5]
317	ácido 2-(1,3-dimetilguanidino)acético	L-cistina [56-89-3]
318	ácido 2-(1,3-dimetilguanidino)acético	<i>N,N'</i> -diacetil-L-cistina [5545-17-5]
319	ácido 2-(1,3-dimetilguanidino)acético	ácido 2-(carboximetildisulfanil)acético [505-73-7]
320	ácido 2-(1,3-dimetilguanidino)acético	2,2'-ditiobis(etilammonio) sulfato [16214-16-7]
321	ácido 2-(1,3-dimetilguanidino)acético	L-homocistina [626-72-2]
322	ácido 2-(1,3-dimetilguanidino)acético	ácido 2,2'-ditiodietanosulfónico [45127-11-5]

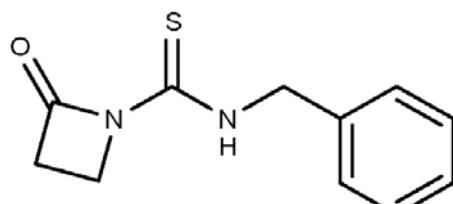
Síntesis del compuesto 323

5



10 Paso 1: N-bencil-2-oxoazetidina-1-carbotioamida

15



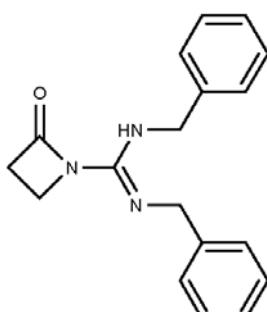
20

Se disuelve azetidinona (5 mmol) en tetrahidrofurano y se enfriá la mezcla en un baño de hielo. Se añade hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%, 6 mmol) seguido de tioisocianato de bencilo (5 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vierte en agua, la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50-50 acetato de etilo-hexanos) para producir N-bencil-2-oxoazetidina-1-carbotioamida.

25

Paso 2: N,N'-dibencil-2-oxoazetidina-1-carboximidamida

30



35

40

A una solución en agitación de N-bencil-2-oxoazetidin-1-carbotioamida (2,5 mmol) en metanol (5 ml) se le añade yoduro de metilo (7,0 mmol). La solución se agita durante 2 h y se elimina el solvente a presión reducida. El residuo se reparte entre acetato de etilo (15 ml) y una solución de bicarbonato acuosa saturada (15 ml), la mezcla se agita y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (50-50 acetato de etilo-hexanos) para proporcionar la pseudotiourea intermedia.

45

50

A una solución en agitación de esta pseudotiourea (1 mmol) en metanol (3 ml) se le añade bencilamina (1 mmol). La solución resultante se calienta a reflujo durante 12 h en un tubo sellado, se enfriá a temperatura ambiente, la mezcla se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50-50 acetato de etilo-hexanos) para producir N,N'-dibencil-2-oxoazetidina-1-carboximidamida.

55

Paso 3: 2-oxoazetidina-1-carboximidamida

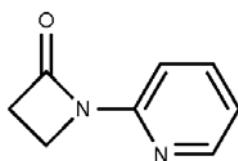
60

Se disuelve N,N'-dibencil-2-oxoazetidin-1-carboximidamida (0,5 mmol) en metanol, se añade paladio al 10% sobre carbono (Pd/C 10% en moles) y el matraz se purga al vacío con hidrógeno gaseoso 5 veces. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se usa gas nitrógeno para purgar el matraz y la mezcla se filtra a través de Celite para eliminar el Pd/C. Se añade ácido clorhídrico 1N en metanol para precipitar la sal de HCl del compuesto 323.

65

Síntesis del compuesto 324

5

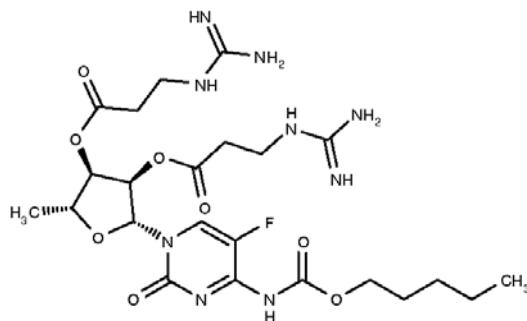


Se disuelve 2-cloro-piridina (25 mmol), acetato de paladio (II) (2,5 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (2,5 mmol) y carbonato de cesio (65 mmol) en tolueno (75 ml) en un recipiente sellado previamente desgasificado. La mezcla se enjuaga con nitrógeno gaseoso. Se añade azetidinona (20 mmol) a la solución bajo nitrógeno y la mezcla sellada se calienta durante la noche a 100° C. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con una solución saturada de bicarbonato y agua. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-diclorometano 2:98) para proporcionar 1-(piridin-2-il)azetidin-2-ona.

15

Síntesis del compuesto 325

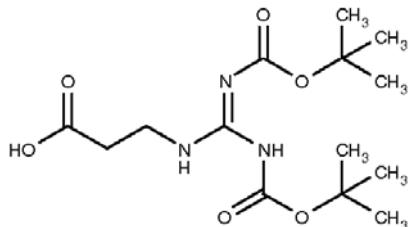
20



25

30 Paso 1: ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}{[(terc-butoxi)carbonil]imino})metil]amino}propanoico (INT-16)

35



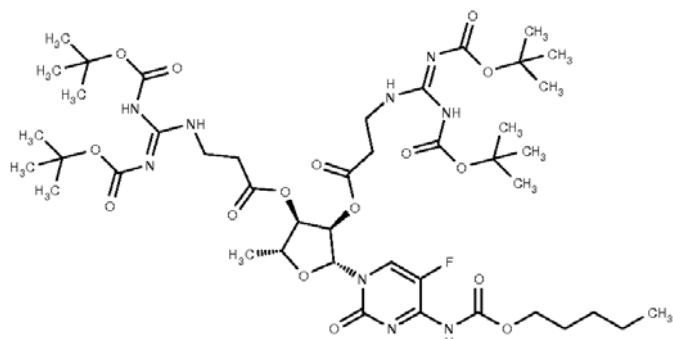
40

45 Se suspenden β-alanina (1,0 mmol) y N,N-di-(Boc)-1H-pirazol-1-carboxamida (1,0 mmol) en piridina (2,0 ml) y se agitan a 25° C durante 2 días. La reacción homogénea se trata con NaOH 1N y se extrae en acetato de etilo. La capa acuosa se acidifica (pH 3) con HCl 1N y luego se extrae en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}{[(terc-butoxi)carbonil]imino})metil]amino}propanoico (INT-16).

50

55 Paso 2: (2R,3R,4R,5R)-4-[(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}{[(terc-butoxi)carbonil]imino})metil]amino}propanoil)oxi]-5-(5-fluoro-2-oxo-4-[(pentiloxi)carbonil]amino)-1,2-Dihidropirimidin-1-il)-2-metiloxolan-3-il-3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}{[(terc-butoxi)carbonil]imino})metil]amino}propanoato (INT-17)

60



65

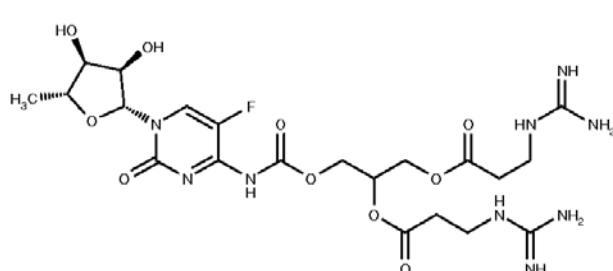
65 Se añaden INT-17 (0,7 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

(PyBOP) (0,6 mmol) a una solución de capecitabina (0,30 mmol) en diclorometano (2,0 ml). La mezcla resultante se agita a 25° C durante la noche. El diclorometano se elimina a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-diclorometano 2:98) para producir el compuesto acoplado protegido con Boc (INT-17).

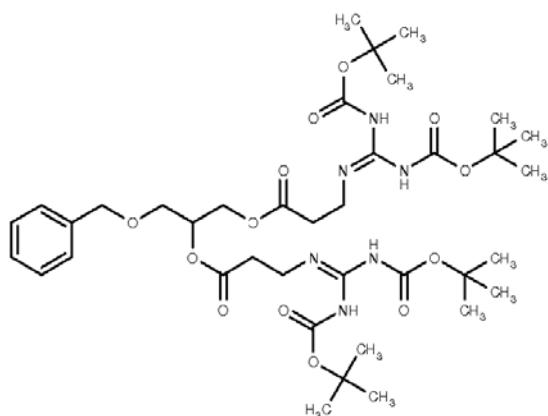
5 Paso 3: (2R,3R,4R,5R)-4-[(3-carbamimidamidopropanoil)oxi]-5-(5-fluoro-2-oxo-4-{{(pentiloxi)carbonil]amino}-1,2-dihidropirimidin-1-il)-2-metiloxolan-3-il3-carbamimidamidopropanoato (325)

10 La desprotección de Boc se logra mediante condiciones estándar usando ácido trifluoroacético puro, mezclas de ácido trifluoroacético (TFA) con cloruro de metileno o ácido de clorhidrato (HCl) en dioxano. El material del paso anterior INT-17 (0,20 mmol) se trata con HCl 4N/dioxano (2,0 mmol). La mezcla se agita a 25° C durante la noche, se concentra a presión reducida y luego se somete a cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%) para proporcionar el producto deseado 325.

15 Síntesis del compuesto 326



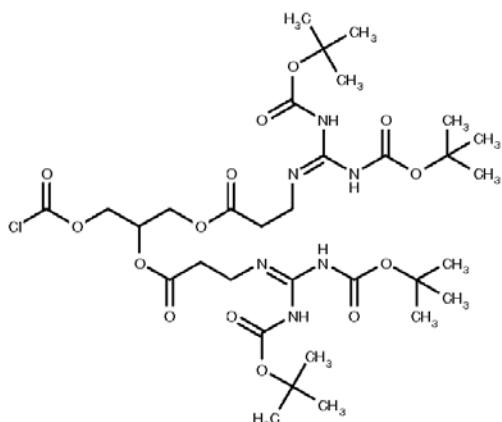
30 Paso 1: 1- (bencilioxi)-3-[(3-{{[bis({{(terc-butoxi)carbonil]amino})metiliden]amino}propanoil)oxi]propan-2-il-3-{{[bis({{(terc-butoxi)carbonil]amino})metilideno]amino}propanoato (INT-18)



50 Se añaden INT-17 (2,2 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (PyBOP) (2,1 mmol) a una solución de 3-(bencilioxi)propano-1,2-diol (1,0 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agita a 25° C durante la noche. El diclorometano se elimina a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano 50:50) para proporcionar el compuesto deseado INT-18.

55 Paso 2: 1-[(3-{{[bis({{(terc-butoxi)carbonil]amino})metiliden]amino}propanoil)oxi]-3-[(clorocarbonil)oxi]propan-2-il-3-{{[bis({{(terc-butoxi)carbonil]amino})metilideno]amino}propanoato (INT-19)

5



10

15

Se disuelve INT-18 (0,5 mmol) en metanol, se añade paladio al 10% sobre carbono (Pd al 10%/C, 0,05 mmol) y el matraz se purga al vacío con gas hidrógeno 5 veces. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se usa gas nitrógeno para purgar el matraz y la mezcla se filtra a través de Celite para eliminar el Pd/C y el solvente se concentra a presión reducida. El residuo se usa tal cual en la siguiente reacción.

20

25

Se enfriá una mezcla de trifosgeno (0,25 mmol), carbonato de sodio (0,5 mmol) y dimetilformamida (0,018 mmol) como catalizador, en tolueno (2 ml) a 0° C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se añade lentamente una solución del residuo de la reacción anterior en tolueno (2 ml) durante un período de 30 min. La mezcla de la reacción se agita a 0° C durante 8 h. El carbonato de sodio sólido se elimina por filtración y el solvente se concentra a presión reducida. El residuo resultante INT-19 se usa tal cual en la siguiente reacción.

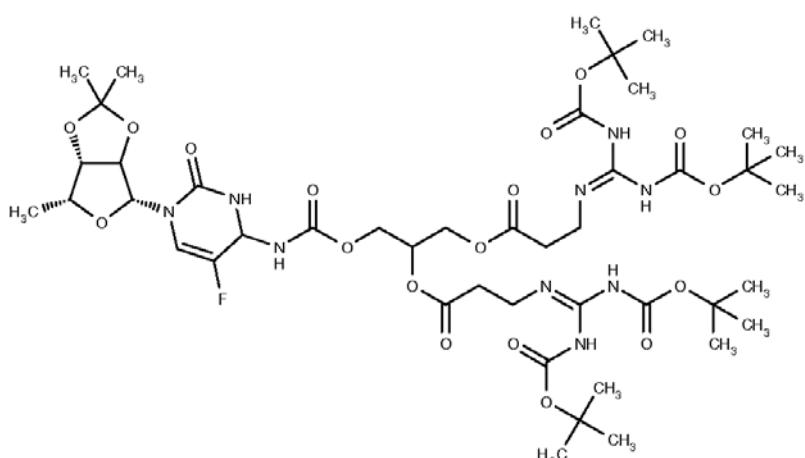
30

Paso 3: 1-[{(1R,6R,6aS)-2,2,6-trimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}-5-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}carbamoil]oxi]-3-[{(3-{[bis({[terc-butoxi]carbonil}]amino})metilideno]amino}propanoil]oxi]propan-2-il-3-{[bis({[terc-butoxi]carbonil}]amino})metilideno]amino}propanoato (INT-20)

35

40

45



50

55

La 5-fluoro-2',3'-o-isopropilidencitidina (5-FIPC) se elabora de acuerdo con los protocolos descritos en las Publicaciones de Patente Internacional N° WO2008144980 y WO2008131062. Se disuelven 5-FIPC (0,25 mmol) y piridina (0,5 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añade INT-12 como una solución en diclorometano (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se vierte en acetato de etilo (50 ml) y se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano 50:50) para proporcionar el compuesto deseado INT-20.

60

Paso 4: 1-[(3-carbamimidamido propanoato)oxi]-3-[{(1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiloxolan-2-il]-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il}carbamoil]oxi]propan-2-il-3-carbamimidamido propanoato (326)

65

Se trata INT-20 (020 mmol) con HCl 4N/dioxano (2,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se añade agua y la mezcla se agita 8 h adicionales. La reacción se concentra a presión reducida y luego el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05%) y el producto se recoge y liofiliza para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto 326.

Ejemplo 2. Determinación de la actividad del compuesto

La invención proporciona compuestos que son útiles en métodos para tratar el cáncer y/o para inhibir la supervivencia de las células cancerosas, la supervivencia hipoxica, la supervivencia metastásica o la colonización metastásica.

Para determinar la actividad de un compuesto, puede ponerse en contacto el compuesto con un sistema que contiene células de prueba que expresan un gen informador codificado por un ácido nucleico enlazado operativamente con un promotor de un gen marcador seleccionado entre los promotores o supresores de metástasis mencionados anteriormente. El sistema puede ser un modelo de línea celular *in vitro* o un modelo animal *in vivo*. Las células pueden expresar de manera natural el gen o pueden modificarse para expresar un ácido nucleico recombinante. El ácido nucleico recombinante puede contener un ácido nucleico que codifica un polipéptido informador a un promotor heterólogo. Luego se mide el nivel de expresión del ARNm, polipéptido o polipéptido informador.

Para el polipéptido, el nivel de expresión puede determinarse al nivel del ARNm o al nivel de la proteína. Los métodos para medir los niveles de ARNm en una célula, una muestra de tejido o un fluido corporal son bien conocidos en la técnica. Para medir los niveles de ARNm, pueden lisarse las células y pueden determinarse los niveles de ARNm en los lisados o en el ARN purificado o semipurificado a partir de los lisados mediante, por ejemplo, ensayos de hibridación (usando sondas de ADN o ARN específicas de genes marcadas de manera detectable) y RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa (usando cebadores específicos de genes apropiados). Alternativamente, pueden llevarse a cabo ensayos de hibridación *in situ* cuantitativos o semicuantitativos usando secciones de tejido o suspensiones de células no lisadas, y sondas de ADN o ARN marcadas detectablemente (por ejemplo, fluorescente o enzimática). Los métodos de cuantificación de ARNm adicionales incluyen el ensayo de protección de ARN (RPA) y SAGE. Los métodos para medir los niveles de proteína en una muestra de célula o tejido también son conocidos en la técnica.

Para determinar la eficacia de un compuesto para tratar el cáncer y/o inhibir la supervivencia de las células cancerosas, la supervivencia hipoxica, la supervivencia metastásica o la colonización metastásica, puede compararse el nivel obtenido de la manera descrita anteriormente con un nivel de control (por ejemplo, uno obtenido en ausencia del compuesto candidato). El compuesto se identifica como eficaz si (i) el nivel de un supresor de metástasis es más alto que un valor de control o de referencia o (ii) el nivel de un promotor de metástasis es más bajo que el valor de control o de referencia. Puede verificarse además la eficacia de un compuesto identificado de este modo usando el modelo de cultivo celular *in vitro* o un modelo animal *in vivo* como se describe en los ejemplos siguientes.

La actividad de los compuestos también puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica para determinar la inhibición del transporte de creatina o CKB. Por ejemplo, los métodos para determinar la inhibición de CKB se describen en McLaughlin et al. J. Biol. Chem. 1972, 247: 4382-4388. Los métodos para determinar la inhibición del transporte de creatina se describen en Fitch et al. Metabolism, 1980, 29: 686-690, Dodd et al. J. Biol. Chem. 2005, 280: 32649-32654 y Dodd et al. J. Biol. Chem. 2007, 282: 15528-15533.

*Ejemplo 3. Selección *in vivo**

Como primer paso para identificar reguladores moleculares de la colonización hepática por cáncer de colon, se realizó una selección *in vivo* en la línea de cáncer de colon humano LS-174T para mejorar la colonización hepática mediante la inyección intrahepática iterativa de células cancerosas en ratones inmunodeficientes seguido de resección quirúrgica de las colonias hepáticas y disociación de células. Más específicamente, se examinó la colonización hepática por 5×10^5 células LS-originales, LvM3a y LvM3b después de la inyección intrahepática directa por bioluminiscencia. Se obtuvieron imágenes de los ratones el día 21 después de la inyección y se extrajeron los hígados para imagenología *ex vivo* y examen morfológico general. Se obtuvieron y compararon las proporciones de flujo de fotones para los grupos. Se descubrió que los colonizadores de hígado de tercera generación LS-LvM3a y LS-LvM3b mostraron una capacidad dramáticamente mejorada (>50 veces) para la colonización hepática tras la inyección intrahepática con respecto a su línea original. Es importante destacar que estos derivados también mostraron una capacidad metastásica hepática significativamente mejorada (>150 veces) tras la inyección en la circulación portal en ensayos de colonización metastásica, lo que revela que la capacidad de colonización hepática es un paso clave en la progresión metastásica del cáncer de colon. Para estos ensayos de bioluminiscencia, todos los valores de P para las proporciones de flujo de protones respectivas de los grupos se basaron en pruebas t de Student unilaterales y se descubrió que eran menores de 0,05, 0,001, o 0,0001.

Para identificar sistemáticamente los microARN reguladores de la progresión metastásica, se transdujo una biblioteca de partículas lentivirales, cada una de las cuales codifica uno de los 611 microARN humanos, en la población de colonizadores LS-LvM3b, la línea original LS-174T así como la población de cáncer de colon SW620. Estas poblaciones de cáncer, que contienen células cancerosas que expresan cada uno de los 661 ARNm, se inyectaron por vía intrahepática en ratones para permitir la selección de células capaces de colonizar el

hígado. La amplificación por PCR genómica de las secuencias de ARNmi, la transcripción inversa y la realización de perfiles de ARNmi de los insertos de ARNmi permitieron la cuantificación de la representación del inserto de ARNmi. Se identificó que varios ARNmi mostraron abandono en el contexto de la colonización hepática en ambas líneas celulares de cáncer de colon, lo que es consistente con la sobreexpresión de estos ARNmi que suprimen la colonización hepática por células de cáncer de cólon.

Ejemplo 4. Determinación del efecto de los niveles endógenos de ARNmi

En este ejemplo, se llevaron a cabo ensayos para examinar si los niveles endógenos de cualquiera de estos ARNmi muestran silenciamiento en derivados altamente metastásicos con respecto a células isogénicas escasamente metastásicas. De hecho, se descubrió que miR-483-5p y miR-551a estaban silenciados en colonizadores hepáticos LS-LVM3a y LS-LVM3b altamente metastásicos con respecto a su línea original y el derivado SW620 metastásico con respecto a su línea original isogénica. En consonancia con el papel supresor de estos ARNmi en la colonización hepática, la sobreexpresión de miR-483-5p o miR-551a suprimió de manera robusta la colonización metastásica por las células LS-LvM3b, mientras que la inhibición de miR-483-5p o miR-551a endógenos en las líneas originales escasamente metastásicas LS-174T y SW480 mejoraron significativamente la colonización metastásica hepática.

Ejemplo 5. Investigación del mecanismo de acción de los ARNmi

En este ejemplo, se llevaron a cabo ensayos para investigar el mecanismo o mecanismos por los que estos ARNmi ejercen sus efectos antimetastásicos. Los efectos de estos ARNmi sobre la progresión metastásica no fueron secundarios a la modulación de la capacidad proliferativa ya que la inhibición de miR-551a no afectó la proliferación *in vitro*, mientras que la inhibición de miR-483-5p aumentó la proliferación. Además, la sobreexpresión de estos ARNmi no alteró la capacidad invasiva ni las tasas apoptóticas de las células cancerosas. Para determinar el mecanismo o los mecanismos por los cuales estos ARNmi impactan en la metástasis, se realizaron ensayos para identificar el punto temporal durante el proceso metastásico cuando las células que sobreexpresan estos ARNmi muestran un defecto en la progresión. Sorprendentemente, se notó que tan pronto como 24 horas después de la inyección de las células en la circulación portal para ensayos de colonización metastásica hepática, las células que sobreexpresan estos ARNmi fueron superadas en su representación con respecto a células que expresan una horquilla de control.

Ejemplo 6. Sistema de cultivo de segmentos organotípicos

Para dilucidar el mecanismo o los mecanismos mediante los cuales estos ARNmi suprimen la colonización metastásica hepática, se desarrolló un sistema de cultivo de segmentos organotípicos hepáticos *in vitro*. Este sistema permitió estudiar los eventos tempranos durante la metástasis hepática después de la diseminación unicelular de células de cáncer de colon en el microambiente hepático. En consonancia con estudios anteriores sobre una selección significativa de la supervivencia celular durante la colonización metastásica, hubo una gran disminución en el número de células dentro del microambiente hepático en función del tiempo. Las células colonizadoras de LvM3b altamente metastásicas fueron significativamente mejores para persistir en el microambiente hepático que su línea original escasamente metastásica, lo que es consistente con un papel positivo para la persistencia intrahepática en la progresión metastásica.

Luego, se llevaron a cabo ensayos para investigar si los efectos de esta red reguladora de ARNmi sobre la persistencia de las células cancerosas son provocados por una supervivencia de las células cancerosas disminuida durante la progresión metastásica. Para cuantificar la muerte celular *in vivo*, se utilizó un informador de luciferina basado en bioluminiscencia de la actividad de caspace-3/7.

Más específicamente, las células SW480 cuyos miR-483-5p o miR-551a endógenos fueron inhibidos y posteriormente se introdujeron en el hígado de ratones inmunodeficientes mediante inyección intraesplénica. Luego, se monitorizó la actividad de caspasa *in vivo* relativa en estas células usando una luciferina DEVD activada con caspasa-3. Se descubrió que la inhibición de ARNmi redujo significativamente la actividad de caspasa *in vivo* en células de cáncer de colon durante la fase temprana de colonización hepática, revelando que la supervivencia al cáncer es el fenotipo suprimido por estos ARNmi.

Estos descubrimientos *in vivo* fueron corroborados por un sistema de cultivo de segmentos organotípicos. Brevemente, la supervivencia de las células SW480 en cultivos organotípicos ($n = 8$) cuyos miR-483-5p o miR-551a endógenos fueron inhibidos por pretratamiento con 5×10^5 células LNA se marcaron con cell-tracker green (LS-Original) o cell-tracker red (LvM3b) y se introdujeron en el hígado mediante inyección intraesplénica. Inmediatamente después de la inyección, se extirpó el hígado y se hicieron cultivos de segmentos de 150 um usando un cortador de tejidos. Se monitorizó la supervivencia de las células en cultivos organotípicos durante hasta 4 días con un microscopio multifotón. Se realizaron experimentos de intercambio de colorante para excluir los efectos del sesgo del colorante. Se mostraron imágenes representativas en el día 0 y el día 3. Se descubrió que la sobreexpresión de ambos microARN en las células LS-LvM3b suprimió la persistencia del cáncer

de colon, mientras que la inhibición de los niveles endógenos de ambos microARN aumentó la persistencia de las células SW480 escasamente metastásicas. Los descubrimientos anteriores revelan que miR-483-5p y miR-551a suprimen la colonización metastásica hepática y la supervivencia de células metastásicas en el fenotipo a de hígado mostrado por células de cáncer de colon altamente metastásicas.

5

Ejemplo 7. Investigación de efectores en sentido descendente

En este ejemplo, se llevaron a cabo ensayos para identificar los efectores en sentido descendente de estos ARNmi. A través de realización de perfiles transcriptómicos, se identificaron las transcripciones que estaban reguladas por disminución por la sobreexpresión de cada microARN y que contenían 3'-UTR o elementos de secuencias codificantes (CDS) complementarios a los ARNmi. Curiosamente, la creatina quinasa de tipo cerebral (CKB) se identificó como un objetivo putativo de ambos ARNmi, lo que sugiere que estos ARNmi, que muestran fenotipos comunes in vivo y organotípicos, podrían mediar sus efectos a través de un gen objetivo común. De hecho, la validación cuantitativa por PCR reveló la supresión de los niveles de transcripción de CKB tras la sobreexpresión de los microARN. Se descubrió que los niveles de expresión de CKB en células LvM3b altamente metastásicas se suprimieron mediante la sobreexpresión de miR-483-5p y miR-551a. Adicionalmente, se descubrió que miR-483 y miR-551a endógenos suprimen los niveles de proteína CKB endógena. Por ejemplo, se descubrió que la expresión de CKB se regulaba por incremento en células SW480 escasamente metastásicas cuyos miR-483-5p y miR-551aa endógenos se inhibían con LNA. Los ensayos informadores basados en mutagénesis y luciferasa revelaron que miR-483-5p y miR-551a se dirigen directamente a la 3'UTR o CDS de CKB. Con ese fin, se llevaron a cabo ensayos de informadores de luciferasa de la secuencia codificante y 3'-UTR de CKB, respectivamente. Los ensayos también se realizaron con las regiones complementarias mutadas y se realizaron por lo menos 3 veces.

25

Ejemplo 8. Investigación del papel de la CKB en la metástasis hepática

25

En este ejemplo, se llevaron a cabo ensayos para examinar si la CKB es suficiente y necesaria para la colonización metastásica del hígado por cáncer de colon.

30

Brevemente, se examinó la metástasis del hígado en ratones inyectados intraesplénicamente con 5×10^5 células SW480 escasamente metastásicas y células que sobreexpresan CKB. Los ratones se sacrificaron 28 días después de la inyección y se extirparon los hígados para imagenología bioluminiscente. De manera similar, también se examinó la metástasis hepática en los ratones inyectados intraesplénicamente con 5×10^5 LvM3b altamente agresivas que expresan una horquilla de control o una horquilla dirigida a CKB. Estos ratones se sacrificaron 21 días después de la inyección como se ha descrito anteriormente.

35

Se descubrió que la sobreexpresión de CKB en las células SW480 escasamente metastásicas era suficiente para promover la metástasis hepática en más de 3 pliegues, mientras que la atenuación de CKB en las células LS-LvM3b y las células SW480 metastásicas, a través de la atenuación de la horquilla independiente en cada línea, suprimía de manera robusta la metástasis hepática en más de 5 pliegues. En consonancia con los efectos de los ARNmi, la sobreexpresión de CKB fue suficiente para mejorar significativamente la capacidad de las células de cáncer de colon para persistir en el microambiente del hígado y mejorar su representación en el hígado, mientras que la atenuación de CKB redujo significativamente la persistencia intrahepática. Con ese fin, se llevó a cabo un estudio para examinar la supervivencia de las células SW480 de control y SW480 que sobreexpresaban CKB en segmentos de hígado organotípicos ($n = 8$) y cultivos de segmentos organotípicos de células LvM3b que expresan una horquilla de control o una horquilla dirigida a CKB ($n = 8$). Las imágenes tomadas el día 0 y el día 2 mostraron que la sobreexpresión de CKB era suficiente para mejorar significativamente la capacidad de las células cancerosas. En estos ensayos, se descubrió que los valores de P eran inferiores a 0,001 o 0,0001 en base a las pruebas t de Student unilaterales.

50

Para investigar si CKB actúa directamente en sentido descendente de miR-483-5p y miR-551a, la secuencia codificante de CKB se sobreexpresó en células que sobreexpresan miR-483-5p o miR-551a. Brevemente, se realizaron ensayos para examinar la progresión metastásica en ratones a los que se les habían inyectado 5×10^5 células LvM3b que sobreexpresan miR-483-5p y miR-551a, con y sin sobreexpresión de CKB. Las metástasis hepáticas se monitorizaron mediante imagenología bioluminiscente y los ratones se sacrificaron 35 días después de la inyección. Se descubrió que la sobreexpresión de CKB era suficiente para rescatar los fenotipos metastásicos hepáticos suprimidos de células que sobreexpresaban miR-483-5p y miR-551a. Por el contrario, la atenuación de CKB en células que muestran inhibición endógena de miR-483-5p o miR-551a evitó el efecto de metástasis mejorada observado con la inhibición de miR-483-5p o miR-551a. Con ese fin, se realizaron ensayos para examinar la metástasis hepática en ratones inyectados con 5×10^5 células SW480 cuyos miR-483-5p y miR-551a endógenos fueron inhibidos por LNA, con y sin atenuación de CKB. Los ratones se sacrificaron después de 28 días y se extirpó el hígado para imagenología bioluminiscente ex vivo. Los resultados de los experimentos mutacionales, de ganancia y pérdida de función anteriores y los análisis de epistasia revelan que CKB es un objetivo directo de miR-483-5p y miR-551a y que actúa como un efector en sentido descendente de estos ARNmi en la regulación de la progresión metastásica del cáncer de colon. En estos ensayos, se descubrió que los valores de P eran inferiores a 0,05 o 0,001 en base a pruebas t de Student unilaterales.

65

5 Para confirmar aún más las funciones de CKB, se examinaron las actividades de caspasa in vivo relativas en células de control SW480 y que sobreexpresaban CKB en hígados de ratones. Las actividades se midieron por bioluminiscencia usando una DEVD-luciferina activada con caspasa-3 y se normalizaron a la señal de bioluminiscencia de la luciferina regular ($n = 3$). También se examinó una actividad de caspasa-3 in vivo relativa similar en células SW480 que expresaban una horquilla de control o una horquilla dirigida a CKB y se introdujeron en el hígado de ratones mediante inyección intraesplénica. Las actividades de la caspasa se midieron el día 1, el día 4 y el día 7 después de la inyección. En consonancia con los descubrimientos anteriores, la sobreexpresión de CKB se redujo significativamente, mientras que la atenuación de CKB mejoró significativamente la actividad de caspasa-3/7 in vivo en células de cáncer de colon durante la fase inicial de colonización hepática. En estos ensayos, se descubrió que los valores de P eran inferiores a 0,05 o 0,001 en base a pruebas t de Student unilaterales. Estos descubrimientos revelan que CKB es un promotor de la supervivencia del cáncer de colon durante la colonización metastásica hepática.

10

15 *Ejemplo 9. Experimentos de atenuación de CKB*

20 Se sabe que la CKB regula el depósito de fosfatos de alta energía movilizados rápidamente en tejidos como el cerebro y los riñones catalizando la transferencia de un grupo fosfato de alta energía de la fosfocreatina a ADP, produciendo ATP y creatina. Se planteó la hipótesis de que la generación de ATP por CKB a partir de la fosfocreatina podría proporcionar a las células de cáncer de colon una ventaja energética durante la colonización hepática. Para determinar si la ATP, el producto final de la catálisis de CKB, podría rescatar la supresión de la metástasis observada tras la atenuación de CKB, se cargaron células de atenuación de CKB con ATP antes de la inyección de células en ensayos experimentales de metástasis. Brevemente, se examinó la metástasis hepática en ratones inyectados con 5×10^5 LvM3b con o sin atenuación de CKB y pretratado con ATP 100 uM o vehículo. La carga metastásica se monitorizó mediante imagenología bioluminiscente y los ratones se sacrificaron 21 días después de la inyección. Se descubrió que la carga de ATP de las células era suficiente para mejorar significativamente el fenotipo de metástasis suprimido en células empobrecidas de CKB en más de 10 veces. El rescate por ATP fue específico ya que la carga de ATP no mejoró la actividad metastásica de las células que expresan un control de horquilla corta.

25

30

35 Se realizaron estudios similares para determinar si la creatina y la fosfocreatina podrían rescatar el fenotipo visto en la atenuación de CKB. Más específicamente, se realizaron ensayos para examinar la metástasis hepática en los ratones inyectados con 5×10^5 células LvM3b pretratados con 10 uM de creatina, en el fondo de atenuación de CKB. Luego, los ratones se sacrificaron como se ha descrito anteriormente y se extrajo el hígado para imagenología bioluminiscente ex vivo el día 21 después de la inyección. Además, se examinó la metástasis del cáncer colorrectal en ratones inyectados con 5×10^5 células LvM3b con atenuación de CKB y pretratados con 10 uM de creatina-fosfato. La metástasis hepática se monitorizó mediante imagenología bioluminiscente y los ratones se sacrificaron como se ha descrito anteriormente. Se descubrió que tanto la creatina como la creatina-fosfato rescataron la supresión de metástasis.

40

45 Para investigar si la metástasis del cáncer de colon podría inhibirse bloqueando el transporte de creatina hacia las células de cáncer de colon, el canal del transportador de creatina SLC6a8 se inhibió en las células LvM3b expresando la horquilla corta dirigida a SLC6a8. Luego, se examinó la metástasis hepática por células LvM3b de la misma manera descrita anteriormente. Se descubrió que la desactivación del canal del transportador de creatina SLC6a8 inhibía la metástasis del cáncer de colon. Estos descubrimientos revelan que las células de cáncer de colon dependen de la ATP generada por CKB para su supervivencia durante la colonización hepática.

50 *Ejemplo 10. Análisis de los niveles de expresión de ARNmi y CKB en cánceres de colon primarios y metástasis hepáticas*

55 Para determinar si esta red reguladora cooperativa de ARNmi que controla la progresión metastásica del cáncer de colon tiene relevancia patológica humana, se analizaron los niveles de expresión de miR-483-5p y miR-551a en un conjunto de 67 cánceres de colon primarios, así como metástasis hepáticas obtenidas de pacientes en MSKCC. Más específicamente, se cuantificaron los niveles de miR-483-5p y miR-551a en 37 muestras de tumores primarios y 30 muestras de metástasis hepáticas mediante PCR cuantitativa en tiempo real. En consonancia con un papel supresor de metástasis para estos ARNmi durante la progresión metastásica, miR-483 y miR-551a mostraron ambos niveles de expresión significativamente reducidos en metástasis hepáticas humanas con respecto a los cánceres de colon primarios (Figura 1a; $p < 0,05$ para miR-483-5p y $p < 0,05$ para miR-551a; $N = 67$).

60 También se examinaron los niveles de expresión de CKB en las 37 muestras de tumores primarios y 30 muestras de metástasis hepáticas mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Es importante destacar que se descubrió que la expresión de CKB estaba significativamente elevada en las metástasis hepáticas con respecto a los cánceres de colon primarios ($p < 0,05$) y su expresión estaba significativamente anti-correlacionada con los ARNmi, lo que es consistente con su orientación directa por estos ARNmi en el cáncer de colon humano (Figura 1b). Estos descubrimientos son consistentes con análisis histológicos clínicos previos que revelaron niveles elevados de

65

proteína CKB en cáncer en etapa avanzada.

Ejemplo 11. Investigación de la red reguladora de ARNmi como objetivo terapéutico

5 En este ejemplo, se llevaron a cabo ensayos para investigar el potencial terapéutico de dirigirse a esta red reguladora de ARNmi. Con este fin, se inyectó a los ratones una gran cantidad (500k) de células LvM3a altamente metastásicas y 24 horas después se inyectó a los ratones una única dosis intravenosa de virus asociado adenoviral (AAV) que expresaban miR-483-5p y miR-551a de una sola transcripción. Se descubrió que una única dosis terapéutica de virus asociado adenoviral (VAA) que administra ambos ARNmi redujo drástica y significativamente la colonización metastásica en más de 5 veces (Figura 1c).

10 Finalmente, se llevaron a cabo ensayos para determinar el impacto de la inhibición de CKB por moléculas pequeñas y la restricción de la disponibilidad de creatina sobre la metástasis del cáncer de colon. La ciclocreatina, que se asemeja a la fosfocreatina, es un análogo del estado de transición de las creatina quinasas. Para examinar el efecto de la ciclocreatina, se llevaron a cabo mediciones bioluminiscentes de metástasis hepática en ratones inyectados con 5×10^5 células LvM3b y se trataron con ciclocreatina diariamente durante dos semanas. Luego los ratones se sacrificaron y se extirparon los hígados para imagenología ex vivo al final del tratamiento. Se descubrió que, a pesar de ser un pobre inhibidor de CKB (5000 uM ki), el tratamiento de ratones con ciclocreatina redujo significativamente la colonización metastásica y demostró ser superior a la quimioterapia FOLFOX estándar de atención actual (Figura 1d).

15 Se llevaron a cabo ensayos similares usando un inhibidor del transportador de creatina ácido betaguanidinopropiónico (β -GPA). Se usaron mediciones bioluminiscentes para examinar la metástasis de hígado en ratones inyectados con 5×10^5 células LvM3b y tratados con β -GPA diariamente durante dos semanas. Se descubrió que el tratamiento de ratones con este inhibidor competitivo del canal del transportador de creatina también redujo significativamente la colonización metastásica (Figura 1e).

20 Usando un enfoque sistemático, se identificaron dos ARNmi que actúan como supresores de la colonización metastásica hepática por células de cáncer de colon. Se descubrió que estos ARNmi se dirigen convergentemente a CKB, un gen clave que otorga a las células que sufren hipoxia hepática la capacidad de generar ATP a partir de las reservas de fosfocreatina. La focalización con éxito de esta vía usando 4 agentes terapéuticos independientes que fueron más efectivos que el estándar de atención clínica actual, y que no mostraron toxicidad aparente, sugieren una promesa para la focalización terapéutica de esta vía en el cáncer de colon humano. El enfoque combinado de selección/cribado de genes in vivo descrito anteriormente, que se designa como Multi-Gene Screening of Human genes through intra-Organ Tandem Selection (MUGSHOTS) ha identificado eficientemente reguladores robustos y validados patológicamente de colonización y metástasis hepáticas por cáncer de colon y tiene el potencial de descubrir reguladores codificantes y no codificantes de colonización metastásica de cualquier órgano por cualquier tipo de cáncer.

25 *Ejemplo 12. Investigación del transporte de creatina como objetivo terapéutico*

30 En este ejemplo, se llevaron a cabo ensayos para confirmar el potencial terapéutico de dirigirse al canal del transportador de creatina SLC6a8 mediante la administración de la molécula pequeña β -GPA, que es un inhibidor de SLC6a8. Como se ha mencionado anteriormente, la administración de β -GPA a ratones inyectados con células de cáncer de colon LvM3b dio como resultado la inhibición de la metástasis del cáncer de colon en el hígado después de dos semanas de tratamiento (Figura 1e). Para confirmar este efecto terapéutico, los ratones inyectados con células de cáncer de colon LvM3b se trataron con β -GPA o vehículo de control (PBS) mediante una inyección intraperitoneal diaria durante tres semanas (Figura 2). Los ratones se sacrificaron a las tres semanas y se extrajo el hígado para imagenología bioluminiscente e histología macroscópica.

35 45 50 Se descubrió que el tratamiento diario con β -GPA llevó a una reducción significativa en la metástasis del cáncer de colon en el hígado, según lo evaluado por imagenología bioluminiscente in vivo de ratones in vivo, la imagenología bioluminiscente del hígado extraído y por examen anatómico macroscópico de hígados extraídos de los ratones tratados (Figura 2). Más específicamente, las proporciones de flujo de fotones medio medidas por la imagenología bioluminiscente para el grupo de control (sin tratamiento de β -GPA) y los grupos tratados fueron de aproximadamente 800 y 100, respectivamente. Se descubrió que los valores P eran inferiores a 0,05 en base a pruebas t de Student unilaterales.

55 60 *Ejemplo 13. Atenuación de SLC6a8*

En este ejemplo, se llevaron a cabo ensayos para evaluar el beneficio terapéutico de dirigirse al canal del transportador de creatina SLC6a8 con la atenuación del ARNhc dirigido a SLC6a8.

Brevemente, se inyectaron ratones con células de cáncer de colon LvM3b que expresaban cualquiera de dos ARN de horquilla corta independientes (shSLC6a8 #4 o shSLC6a8 #5) dirigidos al canal del transportador de

5 creatina SLC6a8 o con ARN de control (vector pLKO vacío, pedido a Sigma Aldrich) (Figura 3a). De nuevo, la metástasis hepática se monitorizó mediante imagenología bioluminiscente y los ratones se sacrificaron tres semanas después de la inoculación de las células cancerosas. Se extrajeron hígados para histología macroscópica. Se descubrió que la atenuación de SLC6a8 con dos ARNhcs independientes dio como resultado la inhibición de la metástasis del cáncer de colon (Figura 3a).

10 Para confirmar adicionalmente el beneficio terapéutico de la atenuación de SLC6a8, se inyectó en ratones otra línea de células de cáncer de colon independiente (línea de células de cáncer de colon SW480) que expresaba un ARN de horquilla corao dirigido a SLC6a8 (shSLC6a8 #2) (Figura 3b). Se descubrió que la atenuación de SLC6a8 inhibió significativamente la metástasis de las células de cáncer de colon SW480 (Figura 3b).

15 Por último, se investigó el beneficio terapéutico de dirigirse a SLC6a8 en células de cáncer de páncreas. Para lograr esto, se inyectaron en ratones células de cáncer de páncreas PANC1 que expresaban un ARNhcs dirigido a SLC6a8 (shSLC6a8 #5) o un ARN de control (vector pLKO vacío). La progresión metastásica se monitorizó mediante imagenología bioluminiscente y los ratones se sacrificaron de la misma manera descrita anteriormente. Se descubrió que, a los 28 días, hubo una reducción significativa en la metástasis del cáncer de páncreas en las células tratadas con ARNhcs dirigido a SLC6a8, revelando que SLC6a8 es un objetivo terapéutico para el cáncer de páncreas.

20 *Ejemplo 14. Correlación del transporte de creatina y la progresión metastásica*

En este ejemplo, se investigó si la expresión del transportador de creatina SLC6a8 en tumores de cáncer de colon humano se correlacionaba con la progresión metastásica.

25 Para lograr esto, se usó PCR cuantitativa en tiempo real para cuantificar la expresión de SLC6a8 en 36 tumores de cáncer de colon primarios y 30 tumores de cáncer de colon metastásico (Figura 4). De hecho, la expresión de SLC6a8 fue significativamente mayor en los tumores metastásicos (aproximadamente 1,3) en comparación con los tumores primarios (aproximadamente 0,5), lo que confirma aún más el papel central de SLC6a8 en la metástasis (Figura 4). Se descubrió que los valores de P eran inferiores a 0,05 en base a las pruebas t de Student unilaterales.

30 *Ejemplo 15. Efecto de β-GPA sobre el cáncer de páncreas*

35 Como se ha mencionado anteriormente, se demostró que la inhibición del transportador de creatina SLC6a8 con la atenuación mediada por ARNhcs dio como resultado la supresión de la metástasis tanto del cáncer de colon como del cáncer de páncreas. También se demostró que la inhibición de SLC6a8 con el inhibidor de molécula pequeña β-GPA dio como resultado un beneficio terapéutico para la metástasis del cáncer de colon *in vivo*. Para evaluar si el tratamiento con β-GPA da como resultado un beneficio terapéutico en el cáncer de páncreas, se evaluó 40 *in vivo* en ratones la capacidad del tratamiento con β-GPA para inhibir la supervivencia de las células de cáncer de páncreas humano.

45 Brevemente, se incubaron células PANC1 de cáncer de páncreas durante 48 horas con y sin la presencia de 10 mM de β-GPA, luego se inyectaron en ratones inmunodeficientes (5×10^5 células Panc1 cada ratón; 4 ratones cada en cada una de la cohorte tratada y no tratada). Se realizó imagenología de los ratones con imagenología bioluminiscente el día 1 después de la inyección y la señal se normalizó al día cero. El beneficio terapéutico se observó tan pronto como un día después de las inyecciones, con una reducción significativa en la carga tumoral de las células de cáncer de páncreas *in vivo* según lo evaluado por imagenología bioluminiscente (Figura 4) que demuestra el beneficio terapéutico del tratamiento con β-GPA para el cáncer de páncreas. Más específicamente, las proporciones de flujo de fotones medias medidas por la imagenología bioluminiscente para el grupo de control (sin tratamiento de β-GPA) y los grupos tratados fueron de aproximadamente 2,7 y 1,6, respectivamente. Se descubrió 50 que los valores P eran inferiores a 0,05 en base a pruebas t de Student unilaterales.

55 *Ejemplo 16. Combinación de β-GPA y fluorouracilo o gemcitabina*

60 Los ejemplos anteriores demostraron que el tratamiento con β-GPA solo dio como resultado un beneficio terapéutico para el cáncer de colon y el cáncer de páncreas. En este ejemplo, se investigó si el tratamiento con β-GPA podría mejorar la actividad terapéutica de los agentes quimioterapéuticos 5'-fluorouracilo y gemcitabina. Para lograr esto, se realizaron ensayos de viabilidad celular para comparar la actividad citotóxica del 5'-fluorouracilo o la gemcitabina solos en comparación con la terapia combinada con β-GPA.

65 Brevemente, se sembraron 10000 células PANC1 por triplicado en placas de 96 pocillos y se trataron con varias concentraciones de gemcitabina (1 nm, 10 nm, 100 nm, 1000 nm, 10000 nm, 100000 nm y 1000000 nm) con o sin 10 mM de β-GPA durante 48 horas. Luego, se ensayó la viabilidad celular usando el reactivo WST-1 (Roche Applied Science), con una absorbancia a 440 nm como indicador del número de células viables. Como se muestra en la Figura 6, se descubrió que la adición de una concentración terapéutica de β-GPA potenciaba la actividad

citotóxica de la gemcitabina en células de cáncer de páncreas PANC1 según lo evaluado mediante un ensayo de viabilidad celular usando el reactivo WST-1.

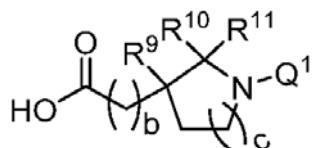
De igual manera, la adición de una concentración terapéutica de β -GPA potenció la actividad citotóxica del 5'-fluorouracilo sobre las células de cáncer de colon Ls-LvM3b. Con ese fin, se sembraron 10.000 células Ls-LvM3b por triplicado en placas de 96 pocillos y se trataron con varias concentraciones de 5'-fluorouracilo con o sin 10 mM de β -GPA durante 48 horas. La viabilidad celular se ensayó de la misma manera descrita anteriormente con absorbancia a 440 nm como indicador del número de células viables. Como se muestra en la Figura 7, estos resultados demuestran que el β -GPA potencia la actividad terapéutica de los agentes quimioterapéuticos utilizados comúnmente para el tratamiento del cáncer colorrectal y de páncreas.

Los ejemplos anteriores y la descripción de las realizaciones preferidas deben tomarse como ilustrativos, en lugar de limitativos, de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Como se apreciará fácilmente, pueden utilizarse numerosas variaciones y combinaciones de las características expuestas anteriormente sin apartarse de la presente invención como se expone en las reivindicaciones. Tales variaciones no se consideran una desviación del alcance de la invención, y se pretende que todas estas variaciones estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:

5

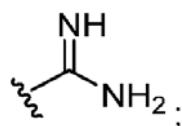


10

Formula VIII

en donde b y c son cada uno, independientemente, 0 o 1;
15 Q¹ es

20



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

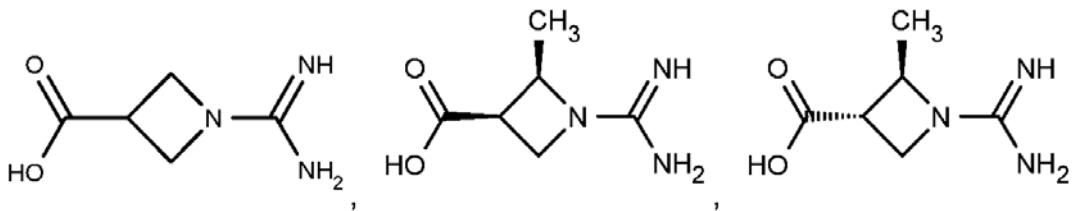
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹⁰ es hidrógeno o metilo.

30

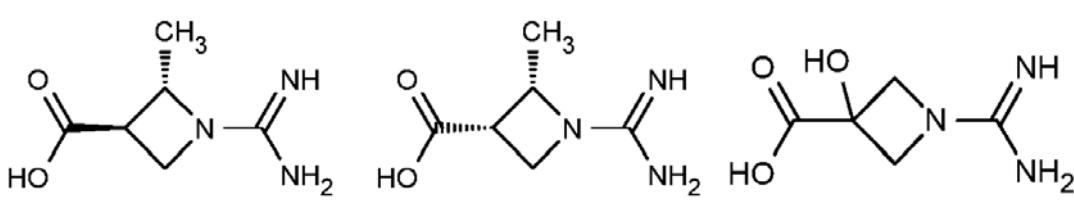
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R⁹ es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, NH₂ o metilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

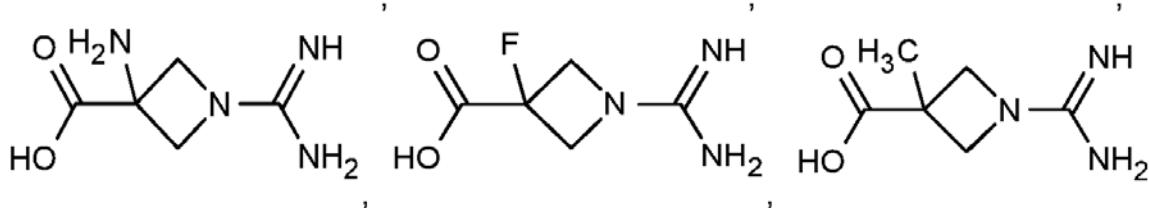
35



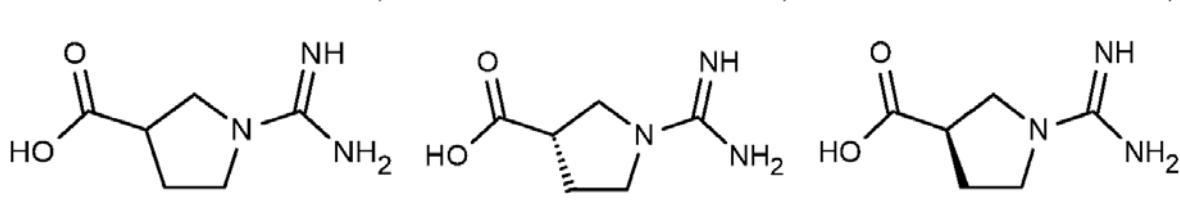
40



45

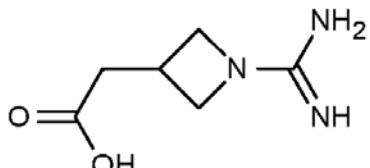


50



55

5



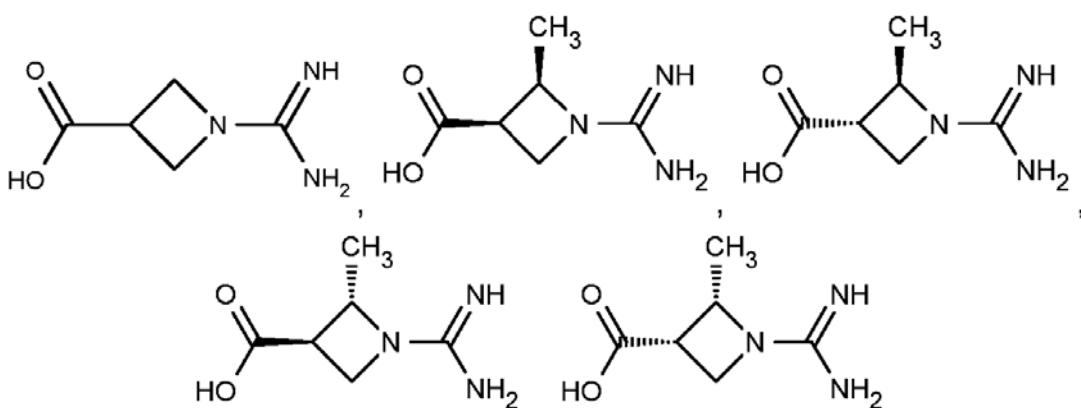
;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

15



20

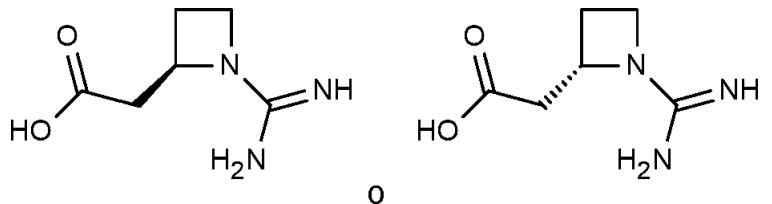
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto que tiene la estructura

35

40



45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso en un método para tratar el cáncer.

60

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso en un método para ralentizar la propagación de un cáncer migratorio; preferiblemente, en donde dicho método comprende la supresión de la colonización metastásica de dicho cáncer migratorio en el hígado.

10. El compuesto o composición para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 9, en donde dicho cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de células renales, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de próstata, sarcoma o melanoma.

65

11. El compuesto o composición para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 9, en donde dicho cáncer es cáncer gastrointestinal; más preferiblemente, en donde dicho cáncer gastrointestinal es cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer de tejido linfoide asociado a mucosas,

tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del árbol biliar o tumor carcinoide gastrointestinal.

12. El compuesto para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, en donde dicho cáncer es un cáncer resistente a fármacos.

5 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso en un método para tratar un cáncer metastásico en un sujeto con necesidad de ello que comprende:

10 a) proporcionar a un sujeto al que se le ha identificado que tiene, o está en riesgo de tener, cáncer metastásico en base a que el nivel de expresión de miR-483-5p y/o miR-551a está por debajo de un valor de referencia predeterminado o el nivel de expresión de CKB y/o SLC6a8 está por encima de un valor de referencia predeterminado; y

(b) administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

15

FIG. 1

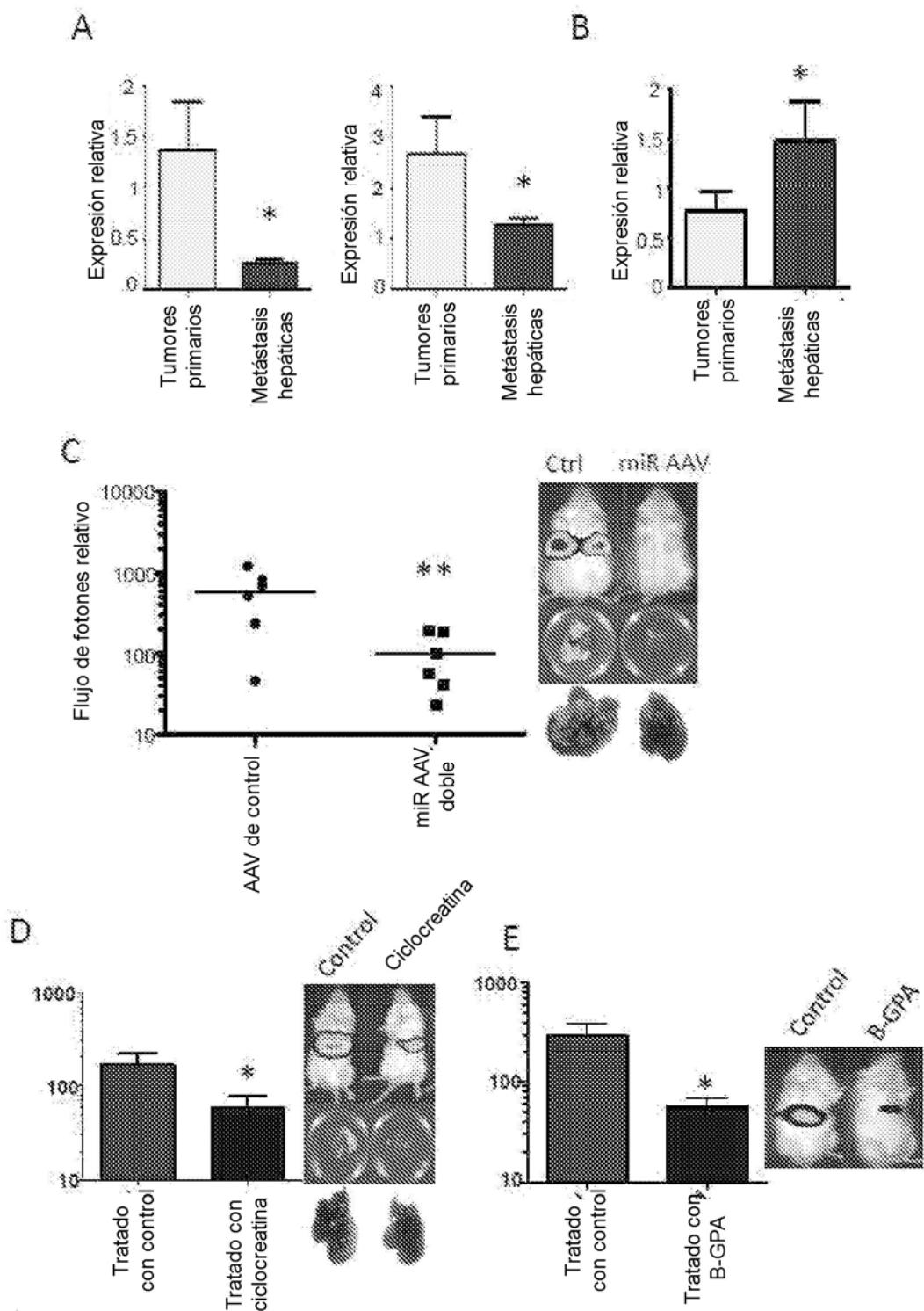


FIG. 2

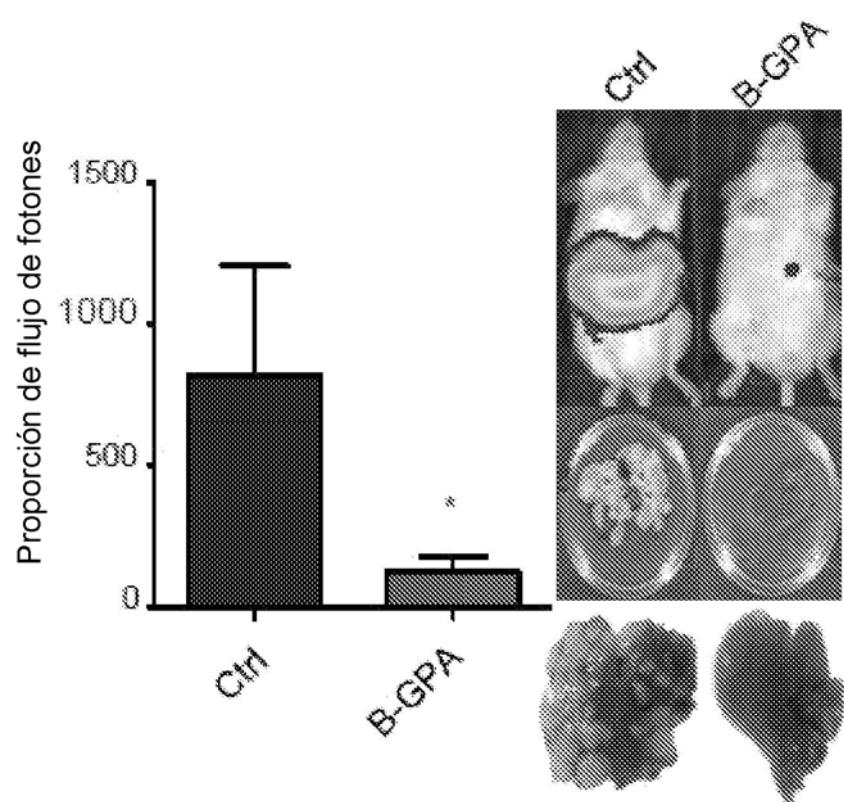


FIG. 3A-3C

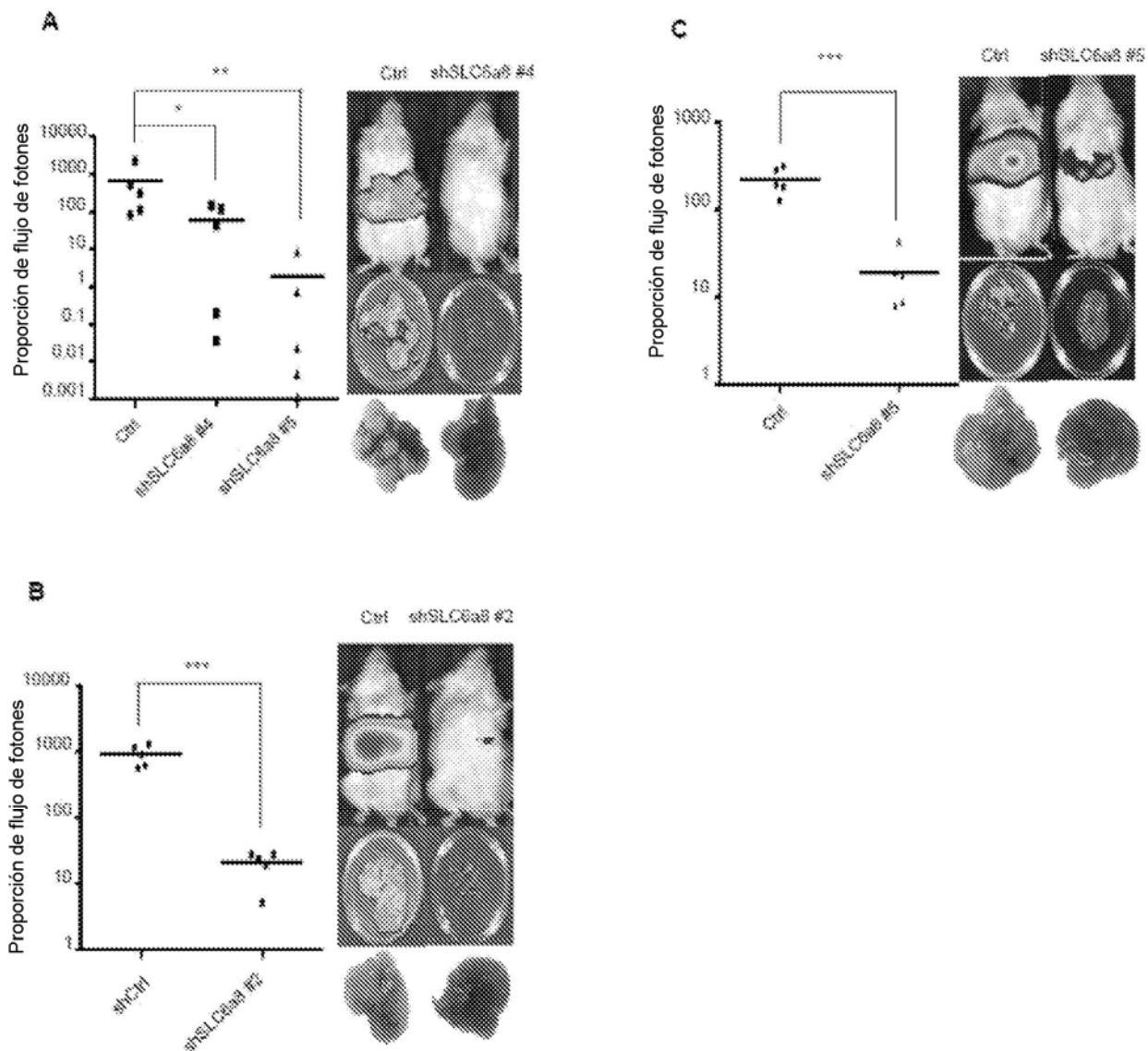


FIG. 4

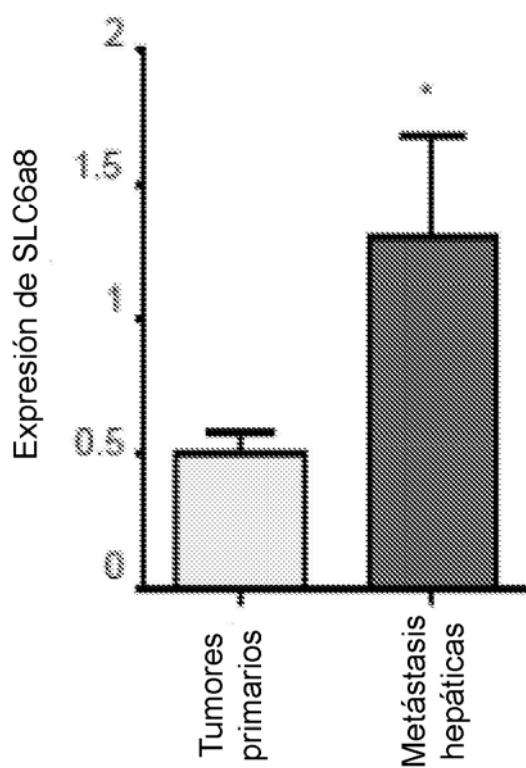


FIG. 5

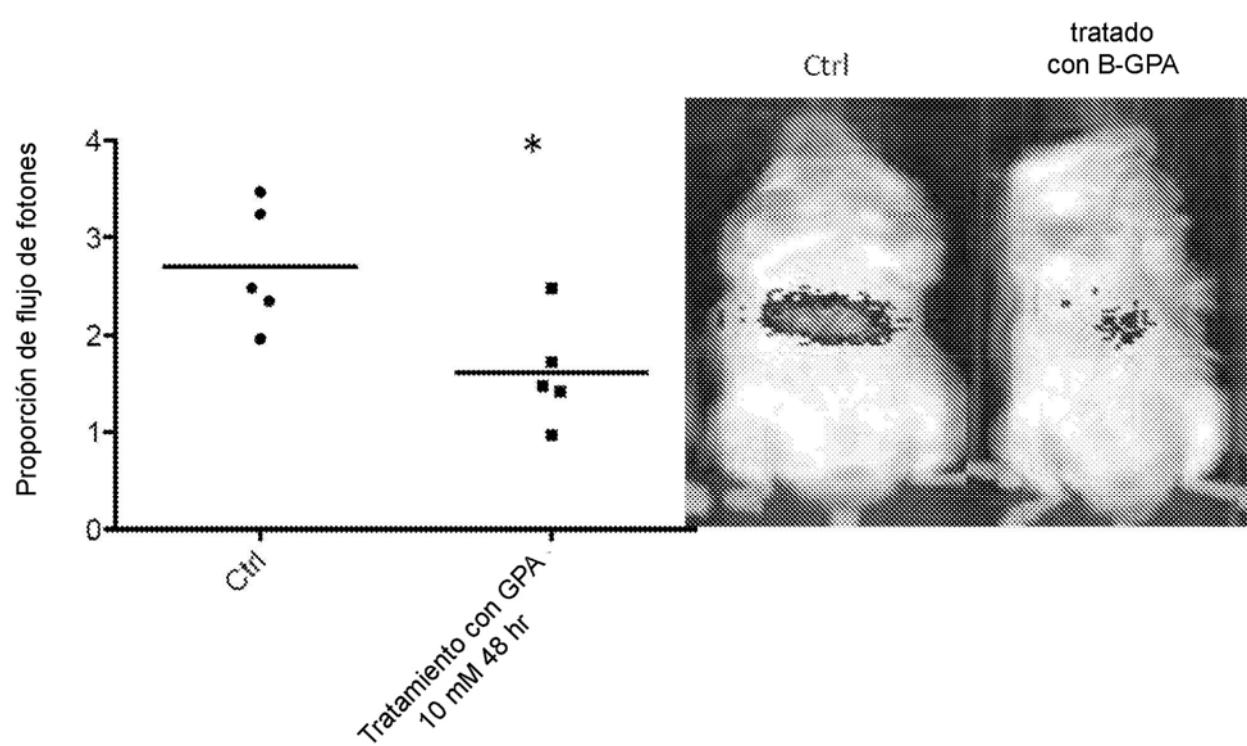


FIG. 6

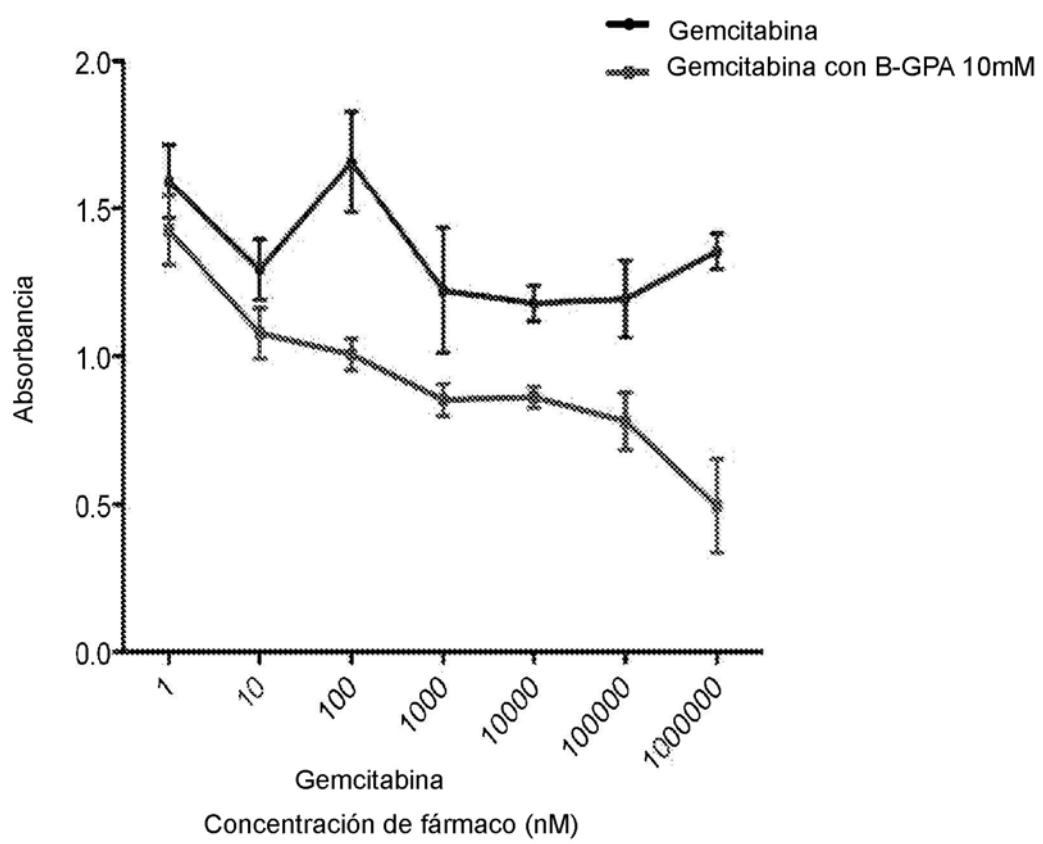


FIG. 7

