

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 915**

51 Int. Cl.:

C07D 498/16 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2020 PCT/IB2020/056875**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2021 WO21014365**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2020 E 20768090 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024 EP 4004002**

54 Título: **Compuestos macrocíclicos como agonistas de STING y métodos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.07.2019 IN 201921029556

10.12.2019 IN 201921051086

29.01.2020 IN 202021003961

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

28.11.2024

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express
Highway, Santacruz (East)Maharashtra
Mumbai 400 055, IN**

72 Inventor/es:

**KARCHE, NAVNATH POPAT;
BANERJEE, MOLOY;
GUPTA, NISHANT RAMNIVASJI;
JADHAV, GANESH RAJARAM;
VYAVAHARE, VINOD POPATRAO;
DAS, AMIT KUMAR;
WALKE, DEEPAK SAHEBRAO;
KALHAPURE, VAIBHAV MADHUKAR;
BHOSKAR, SMITA ADITYA;
RAMDAS, VIDYA;
PALLE, VENKATA P. y
KAMBOJ, RAJENDER KUMAR**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 989 915 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

Compuestos macrocíclicos como agonistas de STING y métodos y usos de los mismos

5 Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen la fórmula general (II) y a sus formas tautoméricas, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y su combinación con medicamento adecuado, procedimientos correspondientes para la síntesis y composiciones farmacéuticas y usos de compuestos que contienen la invención.

10

Antecedentes de la invención

El estimulador de genes de interferón (STING, también conocido como proteína transmembrana 173/TMEM173/MPYS/MITA/ERIS) es una molécula de señalización que, en seres humanos, se codifica por el gen de TMEM173. STING es una proteína con 379 aminoácidos, que consiste en varias regiones transmembrana. La proteína STING se expresa en varios tipos de células endoteliales y epiteliales, así como en linaje hematopoyético, que puede incluir o excluir: células T, células dendríticas (DC) incluyendo células dendríticas plasmacitoides (pDC) y macrófagos. STING está asociado con el retículo endoplasmático (ER) en la célula y tiene una función principal en el control de la transcripción de numerosos genes de defensa de huésped, incluyendo interferones de tipo I (IFN) y citocinas proinflamatorias.

20

El reconocimiento de especies de ADN aberrantes o dinucleótidos cíclicos (CDN) en el citosol de la célula conduce a la activación de STING. Las especies de ADN citosólico pueden activar la señalización de STING tras la unión a GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS). La unión de ADN citosólico a cGAS cataliza la producción de un tipo de CDN conocido como cGAMP (GMP-AMP cíclico), que contiene un enlace 2',5'-fosfodiéster y un enlace 3',5' canónico (c[G(2',5')pA(3',5')p]). La unión de cGAMP y otros CDN bacterianos induce cambios en la conformación de la proteína STING y facilita la unión de cinasa de unión a TANK 1 (TBK1). El complejo STING-TBK1 se transpone adicionalmente a regiones perinucleares de la célula para transportar TBK1 a compartimentos endolisosómicos en los que fosforila los factores de transcripción tales como factor regulador de interferón 3 (IRF3). De manera similar, STAT6 y factor nuclear κ B (NF- κ B) también se activan de manera posterior a la activación de STING. Entonces estos factores de transcripción se translocan al núcleo para iniciar la transcripción de genes inmunitarios innatos y la producción de IFN de tipo I y otras citocinas. Entonces STING se degrada rápidamente, un acontecimiento que puede evitar problemas asociados con la producción sostenida de citocina (Nature Reviews Immunol, 2015, 15:760-770; Cell Reports, 2015, 11:1018-1030).

25

30

35

Estudios en ratones han mostrado que la señalización de IFN de tipo I desempeña un papel importante en la sensibilización de células T iniciada por tumor y el control tumoral (J. Exp. Med. 2011, 208, 1989-2003). Los ratones que carecían del receptor de IFN- α/β en DC no lograron rechazar tumores inmunogénicos, y las DC CD8 α^+ de estos ratones son defectuosas en cuanto a presentación cruzada de antígeno frente a células T CD8 $^+$. Adicionalmente, análisis de perfil de transcripción de pacientes con melanoma han publicado que tumores que contienen células T activadas infiltrantes se caracterizan por una firma transcripcional de IFN de tipo I (Cancer Res. 2009, 69:3077-3085). Por tanto, la activación de STING puede desempeñar un papel en el control tumoral.

40

Las publicaciones de solicitud de patente internacional de PCT n.ºs WO2017/011920, WO2017/175147, WO2017/175156, WO2018/234805, WO2018/234807, WO2018/234808, WO2019/023635, WO2019/027857, WO2019/027858, y Nature (2018), 564 (7736):439-443, dan a conocer moduladores de STING.

45

El documento WO2019069269 da a conocer moduladores del estimulador de genes de interferón (STING) útiles en el tratamiento de VIH. El documento WO2019069270 da a conocer moduladores del estimulador de genes de interferón (STING).

50

Sumario de la invención

La invención se da a conocer por las reivindicaciones adjuntas.

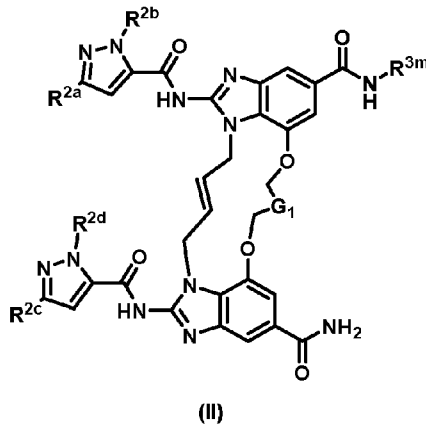
55

Un objetivo de la invención es proporcionar compuestos, composiciones, formulaciones, kits y usos en métodos para la modulación de una proteína STING y/o complejo de proteína STING, y/o para el tratamiento de trastornos que se beneficiarán de la modulación de una proteína STING y/o complejo de proteína STING. En algunas realizaciones, la modulación de una proteína STING y/o complejo de proteína STING es la activación de dicha proteína STING y/o complejo de proteína STING. Por tanto, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos y usos en métodos para la modulación de una proteína STING y/o complejo de proteína STING, y particularmente, pero no exclusivamente, a usos en métodos para el tratamiento de trastornos para los que la modulación de una proteína STING y/o complejo de proteína STING puede resultar beneficiosa, comprendiendo los métodos administrar un modulador de proteína STING y/o complejo de proteína STING, por ejemplo, compuestos de fórmula II, y/o uno o más análogos de cualquiera de los compuestos anteriores de los mismos.

65

Los compuestos de la invención que tienen actividad moduladora de proteína STING y/o complejo de proteína STING se describen en el presente documento.

5 En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (II) y sus formas tautoméricas, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos,



en la que,

10 R^{3m} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido;

G_1 se selecciona independientemente de $-CH_2-$ o $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{CH-anillo A} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$,

15 el anillo A es heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y cicloalquilo monocíclico C_3-C_5 opcionalmente sustituido; cuando el grupo "alquilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo (=O), alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)OH$, $-N(H)-SO_2$ -alquilo y $-OR^4$;

20 cuando el grupo "carbociclo" o "cicloalquilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, perhaloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)OH$ y $-OR^4$;

25 cuando el grupo "heterociclo" o "heterociclilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, perhaloalquilo, heterociclilo, $-OR^4$, $-OP(O)(OR^4)_2$, $-P(O)(OR^4)_2$, $-P(O)(OR^4)R^{4a}$, $-SO_2R^{4a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(H)R^4$, $-C(=O)N(alquilo)R^4$, $-N(H)C(=O)R^{4a}$, $-N(H)-SO_2$ -alquilo, $-N(H)R^4$ y $-N(alquilo)R^4$;

30 cuando el grupo "arilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-O$ -alquilo, $-O$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-SO_2$ -alquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $-SO_2N(H)alquilo$, $-SO_2NH_2$, $-OP(O)(OR^4)_2$, $-P(O)(OR^4)_2$, $-P(O)(OR^4)R^{4a}$ y $-C(=O)OH$;

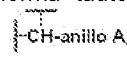
35 cuando el grupo "heteroarilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-O$ -alquilo, $-O$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-SO_2$ -alquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $-SO_2N(H)alquilo$, $-SO_2NH_2$, $-OP(O)(OR^4)_2$, $-P(O)(OR^4)_2$, $-P(O)(OR^4)R^{4a}$ y $-C(=O)OH$;

cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

cada R^{4a} se selecciona independientemente de alquilo y cicloalquilo.

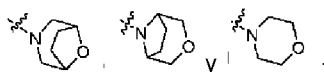
45 Según algunas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que, G_1 es $-CH_2-$ o $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{CH-anillo A} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$.

Según algunas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que, G₁ es -CH₂.

Según algunas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que, G₁ es .

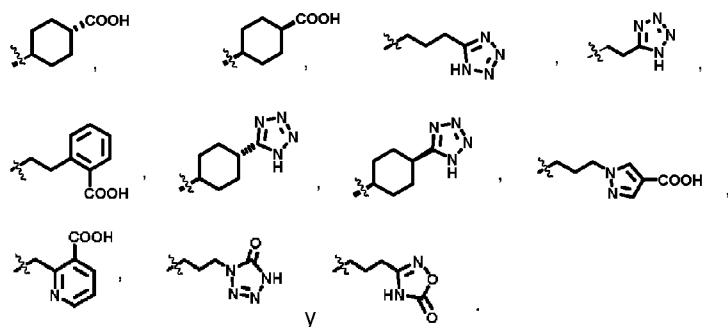
Según algunas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que, el anillo A es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Según algunas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



Según algunas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente de metilo o etilo.

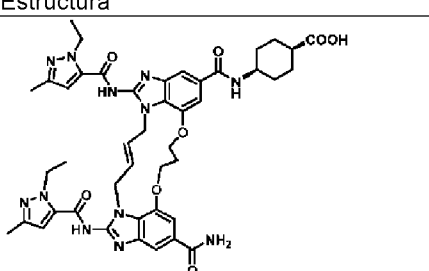
Según algunas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que R^{3m} se selecciona del grupo que consiste en:



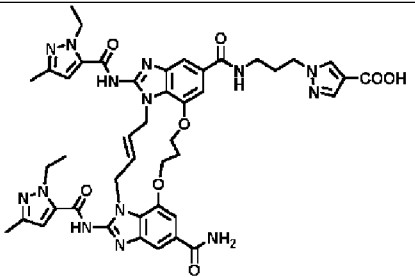
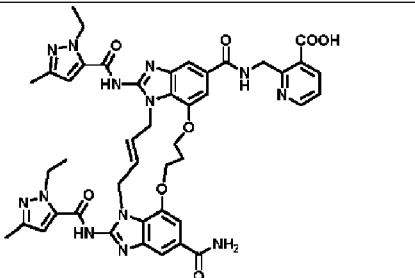
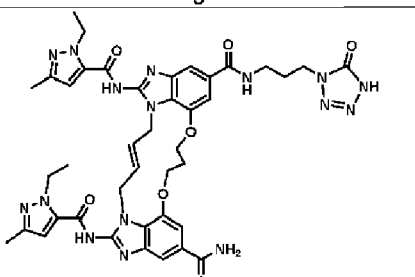
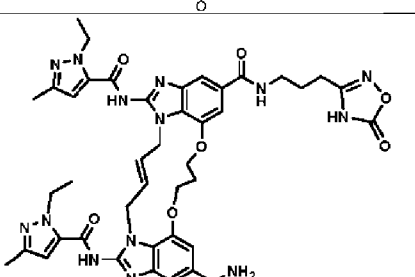
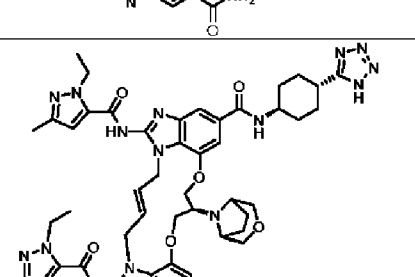
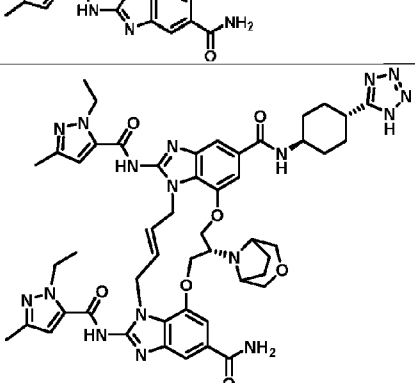
En algunos aspectos, cualquier grupo R descrito en el presente documento puede incluir o excluir las opciones mencionadas.

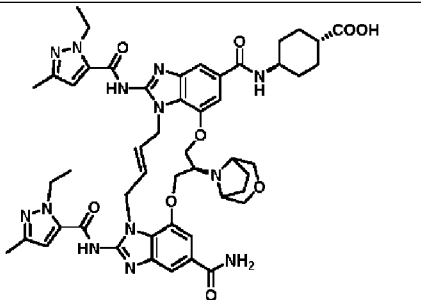
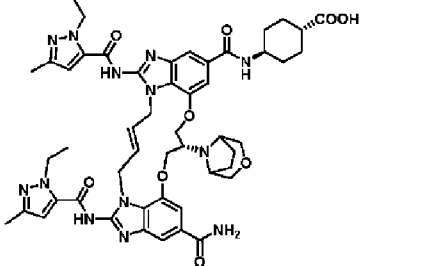
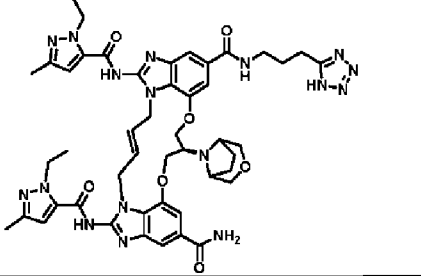
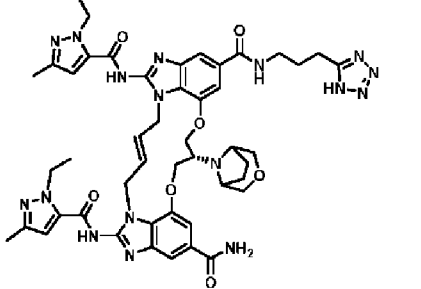
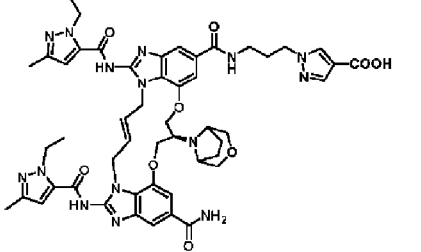
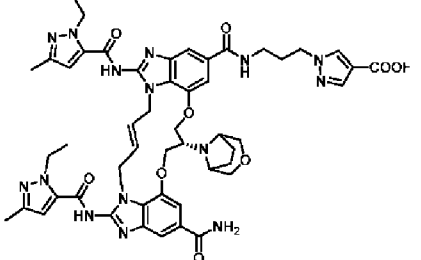
En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) y sus formas tautoméricas, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o su solvato, en el que el compuesto se selecciona de un compuesto expuesto en la tabla 1 a continuación.

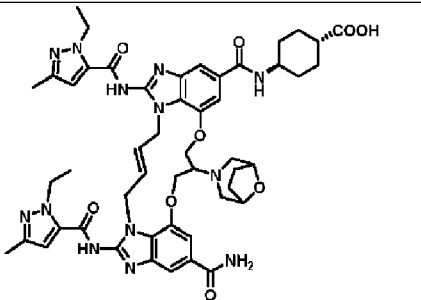
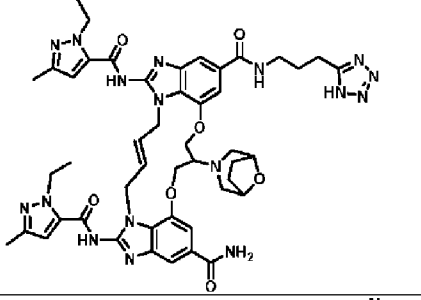
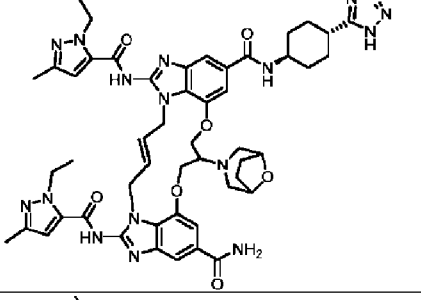
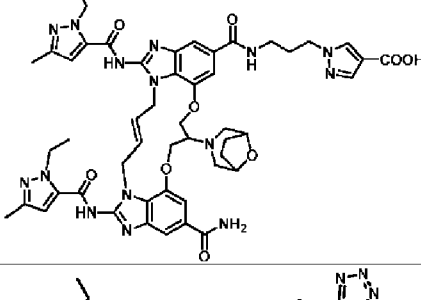
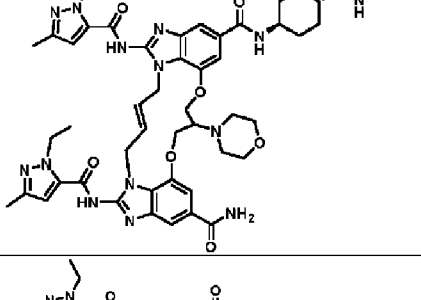
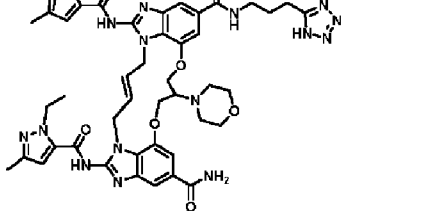
Tabla 1. Compuestos a modo de ejemplo de la invención

N.º de ej.	Estructura	Nombre de la IUPAC
1		ácido (1S,4S)-4-((E)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

<p>2</p>		<p>ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico</p>
<p>3</p>		<p>(E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida</p>
<p>4</p>		<p>(E)-N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida</p>
<p>5</p>		<p>ácido (E)-2-(2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)etil)benzoico</p>
<p>6</p>		<p>(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida</p>
<p>7</p>		<p>(E)-N-((1S,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida</p>

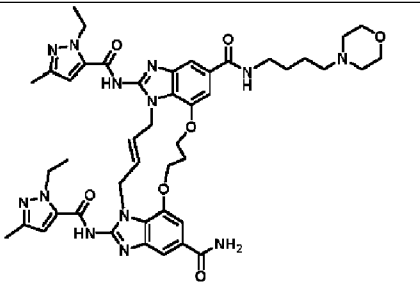
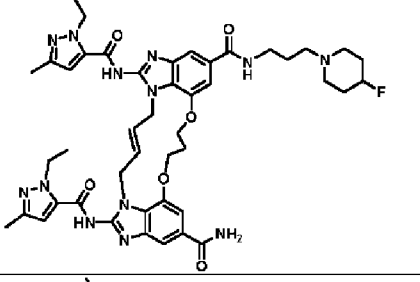
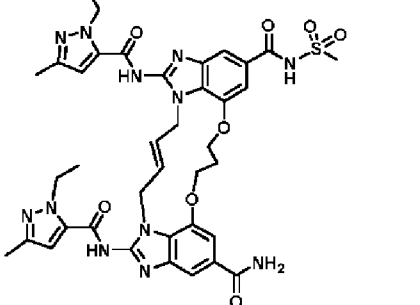
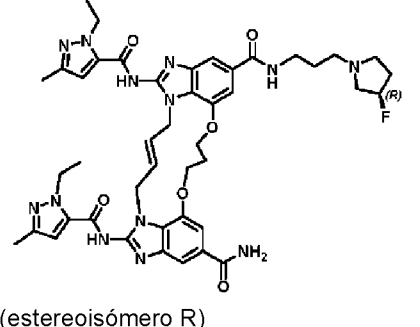
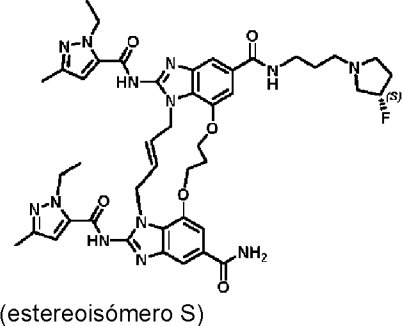
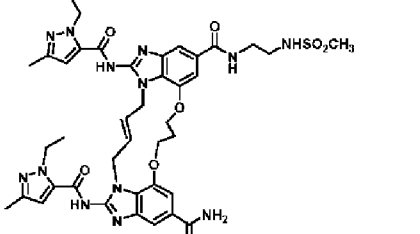
8		ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico
9		ácido (E)-2-((12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)metil)nicotínico
10		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
11		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
12		(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
13		(8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida

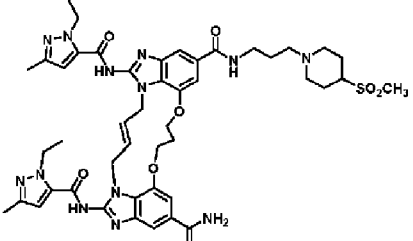
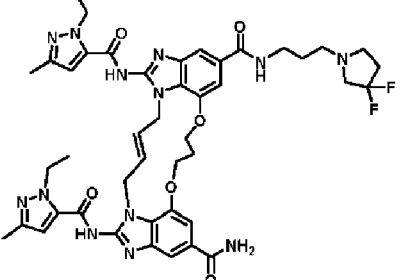
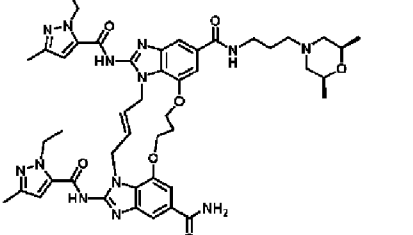
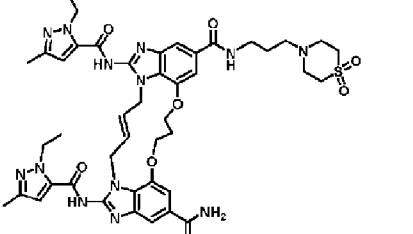
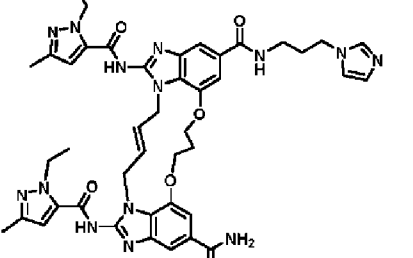
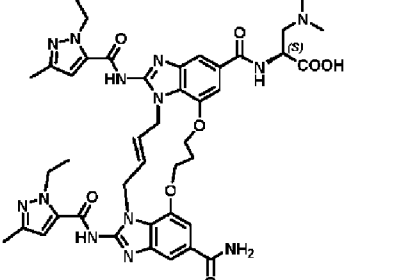
14		ácido (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
15		ácido (1R,4R)-4-((8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
16		(8S,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
17		(8R,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
18		ácido 1-(3-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico
19		ácido 1-(3-((8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico

20		ácido (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
21		(E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
22		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
23		ácido (E)-1-(3-(8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico
24		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
25		(E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida

26		ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
27		ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico
28		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-morfolinoetil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
29		(E)-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carbonil)glicina
30		(E)-N-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
31		ácido (E)-3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propanoico

32		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-morfolinopropil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
33		(E)-N-(3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
34		(E)-N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)butil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
35		(E)-(2-(4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)etil)-L-prolina
36		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
37		(E)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida

38		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(4-morfolinobutil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
39		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-fluoropiperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
40		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(metilsulfonyl)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
41	 <p>(estereoisómero R)</p>	(R,E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
42	 <p>(estereoisómero S)</p>	(S,E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
43		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida

44		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
45		(E)-N-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
46		(E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
47		(E)-N-(3-(1,1-dioxidiomorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
48		(E)-N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
49	 <p>(estereoisómero S)</p>	ácido (S,E)-2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)-3-(dimetilamino)propanoico

50		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(piridin-2-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
51		(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
52		(E)-N-(3-(3,3-dimetilmorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida
53		(E)-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carbonil)glicil-L-valina
54		(E)-N,N'-(12-carbamoil-4-(1H-tetrazol-5-il)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida)
55		ácido (1S,3S)-3-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclobutano-1-carboxílico

56		<p>ácido (1R,3R)-3-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclobutano-1-carboxílico</p>
57		<p>ácido (E)-1-((12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)metil)ciclopropano-1-carboxílico</p>
58		<p>ácido (E)-2-(2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)etil)nicotínico</p>
59		<p>ácido (E)-2-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)benzoico</p>
60		<p>(E)-N-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida</p>

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) y sus formas tautoméricas, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos, en el que el compuesto se selecciona de:

- 5 ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 2);
- 10 (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 6);
- 15 ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 8);

(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 12); y

5 ácido (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 14).

10 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado en el que la activación de STING resulta beneficiosa.

20 En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado en el que la activación de STING resulta beneficiosa.

25 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado en el que la activación de STING resulta beneficiosa en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el uso administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en el tratamiento de cáncer o una o más enfermedades infecciosas en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en el tratamiento de cáncer, en el que el cáncer puede ser uno o más tumores sólidos, una o más leucemias, uno o más linfomas o una combinación de los mismos.

40 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades infecciosas, en el que las enfermedades infecciosas pueden incluir o excluir: infección viral, infección bacteriana o una combinación de las mismas.

45 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más terapias adicionales.

50 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más terapias adicionales que pueden incluir o excluir: quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia o una combinación de las mismas.

55 En algunas realizaciones, la invención proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende (i) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) uno o más antígenos, una o más composiciones de antígeno o una combinación de los mismos.

65 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de vacuna que comprende (i) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) uno o más antígenos, una o más composiciones de antígeno o una combinación de los mismos.

Breve descripción de las figuras

60 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran los aspectos de la presente divulgación y, junto con la descripción, sirven adicionalmente para explicar los principios de los aspectos y para permitir que un experto en la técnica pertinente realice y use los aspectos. Los dibujos son únicamente con fines de ilustración, muestran realizaciones no limitativas a modo de ejemplo y no están necesariamente dibujados a escala.

65 La figura 1A muestra el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 2, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral, indicando que el compuesto

2 reduce el volumen tumoral, mostrando 7 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 2 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

5 La figura 1B muestra el efecto del compuesto 2 en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 sobre el cambio de peso corporal en los mismos sujetos que en la figura 1A.

10 La figura 2A muestra el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 6, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral, indicando que el compuesto 6 reduce el volumen tumoral, mostrando 7 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 6 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

La figura 2B muestra el efecto del compuesto 6 en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 sobre el cambio de peso corporal en los mismos sujetos que en la figura 2A.

15 La figura 3A muestra el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 8, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral, indicando que el compuesto 8 reduce el volumen tumoral, mostrando 5 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 8 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

20 La figura 3B muestra el efecto del compuesto 8 en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 sobre el cambio de peso corporal en los mismos sujetos que en la figura 3A.

25 La figura 4A muestra el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 12, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral, indicando que el compuesto 12 reduce el volumen tumoral, mostrando 8 de 10 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 12 se administró a los sujetos (n=10) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

30 La figura 4B muestra el efecto del compuesto 12 en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 sobre el cambio de peso corporal en los mismos sujetos que en la figura 4A.

35 La figura 5A muestra el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 14, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 sobre la reducción del volumen tumoral, indicando que el compuesto 14 reduce el volumen tumoral, mostrando 6 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 14 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

La figura 5B muestra el efecto del compuesto 14 en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 sobre el cambio de peso corporal en los mismos sujetos que en la figura 5A.

40 La figura 6 muestra el efecto del compuesto 2 a alta dosis en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 en el que el compuesto 2 a dos dosis diferentes reduce el volumen tumoral (las líneas del gráfico para las dos dosis del compuesto 2 se solapan). El compuesto 2 se administró a los sujetos (n=10) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

45 La figura 7A muestra una representación gráfica de citometría de flujo del porcentaje de infiltración de células T CD3⁺CD8⁺ en el tumor 96 h tras el tratamiento con vehículo.

50 La figura 7B muestra datos representativos de una representación gráfica de citometría de flujo del porcentaje de infiltración de células T CD3⁺CD8⁺ en el tumor 96 h tras el tratamiento con un compuesto representativo de la invención, el compuesto 2, indicando un porcentaje superior de infiltración de células T con respecto al de control de vehículo.

Descripción detallada de la invención

55 Se pretende que esta descripción de las realizaciones a modo de ejemplo se lea junto con los dibujos adjuntos, que deben considerarse como parte de toda la descripción escrita. Adicionalmente, los títulos de sección usados en el presente documento son únicamente con fines de organización y no deben interpretarse como limitativos del contenido descrito.

60 Términos generales usados en fórmulas pueden definirse de la siguiente manera; sin embargo, no debe interpretarse que el significado mencionado limite el alcance del término en sí mismo.

65 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo derivado de alcano que incluye únicamente átomos de carbono y de hidrógeno en la estructura principal, no contiene ninguna insaturación, tiene desde uno hasta seis átomos de carbono, y está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropil), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y

similares. A menos que se exponga o se mencione lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o no sustituidos.

5 El término "perhaloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el presente documento en el que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos por halógeno. El grupo perhaloalquilo se muestra a modo de ejemplo mediante trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

10 El término "anillo heteroaromático", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N o S.

15 El término "cicloalquilo" o "carbociclo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, que puede incluir o excluir: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. A menos que se exponga o se mencione lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

20 El término "cicloalquilo monocíclico C₃-C₅", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico no aromático sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, que puede incluir o excluir: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

El término "anillo aromático", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático. Los ejemplos incluyen anillo de benceno y similares.

25 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno y similares.

30 El término "aralquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a alquil-arilo unido a través de una porción de alquilo (en el que alquilo es tal como se definió anteriormente) y la porción de alquilo contiene 1-6 átomos de carbono y arilo es tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo, etilfenilo, propilfenilo, naftilmetilo y similares.

35 El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N o S, y siendo los átomos de anillo restantes carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario), en el que al menos un anillo en el sistema de anillo es aromático.

40 El término "heterociclo" o "heterociclilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o en puente/condensado/espiro, no aromático, sustituido o no sustituido que tiene un anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y con uno o más (por ejemplo, 2 o 3) heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S, P(O)(OR⁴), P(O)(R^{4a}) o S(O)₂. El punto de unión puede ser de cualquier carbono o nitrógeno adecuado.

45 El término "heteroarilalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de la porción de alquilo, en el que el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el heteroarilo son iguales a como se definen en el presente documento.

50 El término "heterociclilalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere un grupo heterociclilo unido a través de la porción de alquilo, en el que el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el heterociclilo son iguales a como se definen en el presente documento.

El término "oxo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un oxígeno divalente (=O) unido al grupo original. Por ejemplo, oxo unido a carbono forma un carbonilo, oxo sustituido en ciclohexano forma una ciclohexanona.

55 El término "profármaco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto modificado de fórmula (II) en el que un grupo funcional amino, ácido carboxílico o hidroxilo está conectado adicionalmente a un proreosto. En algunas realizaciones, "proreosto" se refiere a una especie que actúa como grupo protector que enmascara un grupo funcional dentro de un agente activo, convirtiendo de ese modo al agente activo en un profármaco. Normalmente, el proreosto se unirá al fármaco mediante enlace(s) que se escinde(n) mediante medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*, convirtiendo de ese modo el profármaco en su forma activa. En algunas realizaciones, el proreosto también puede ser un agente activo. En algunas realizaciones, el proreosto puede estar unido a un compuesto de fórmula II.

65 En algunas realizaciones el proreosto puede incluir o excluir ácidos carboxílicos C₁-C₄, alcoholes C₁-C₄, aldehídos C₁-C₄, cetonas C₁-C₄, un único aminoácido o un péptido. En algunas realizaciones, el proreosto es un único aminoácido que está opcionalmente protegido en sus grupos funcionales. Los métodos de formación de profármacos mediante acoplamiento de los proreostos anteriormente mencionados a compuestos de fórmula (II) pueden realizarse usando

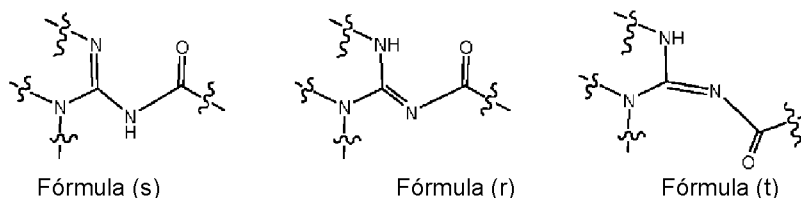
métodos convencionales de formación de éster, amida o acetal que se entienden bien en la técnica. Como ejemplo no limitativo, puede hacerse reaccionar un grupo funcional de ácido carboxílico en un compuesto de fórmula (II) con etanol en presencia de EDC para formar un éster.

5 En algunas realizaciones, el proresto es una especie de direccionamiento. En algunos aspectos, el proresto es un sustrato para transportadores de flujo de entrada o flujo de salida en la membrana celular, por ejemplo, los descritos en Gaudana, R. *et al.* The AAPS Journal, 12(3):348-360 (2012). El proresto puede ser, por ejemplo, biotina químicamente unida o D-serina químicamente unida.

10 El término "tautómero" o "forma tautomérica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que pueden interconvertirse entre sí a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, que pueden incluir o excluir: isomerizaciones ceto-enol. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlaces

15 El término "isómero geométrico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de doble enlace.

20 Se pretende que todas las formas tautoméricas y sus posibles isómeros geométricos, incluyendo, pero sin limitarse a, la fórmula (s), la fórmula (r) y la fórmula (t), de las fórmulas y compuestos descritos en el presente documento, queden abarcados dentro del alcance de la invención.



25 Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales. La estereoquímica absoluta en cada centro quiral puede ser 'R' o 'S'. Los compuestos de la invención incluyen todos los diastereómeros y enantiómeros y mezclas de los mismos. A menos que se mencione específicamente lo contrario, la referencia a un estereoisómero se aplica a cualquiera de los estereoisómeros posibles. Siempre que no se especifique la composición estereoisomérica, debe entenderse que se incluyen todos los estereoisómeros posibles.

30 El término "estereoisómero", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles una con respecto a otra. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Los términos "racemato" o "mezcla racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de una afección, enfermedad, trastorno, estado o síndrome incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos de la afección, enfermedad, trastorno, estado o síndrome que se desarrollan en un sujeto que puede estar afectado por o predispuesto a la afección, enfermedad, trastorno, estado o síndrome pero aún no experimenta o presenta síntomas clínicos o subclínicos de la afección, enfermedad, trastorno, estado o síndrome; (b) inhibir la afección, enfermedad, trastorno, estado o síndrome, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; c) reducir la intensidad de una enfermedad trastorno o estado o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos; y/o (d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la afección, trastorno o estado o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

40 El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero e incluye, pero no se limita a, ser humano, bovino, equino, felino, canino, roedor, primate u otros animales (tales como animales domésticos o animales no domésticos). El sujeto es preferiblemente un ser humano, que puede ser un hombre o una mujer. El sujeto también puede referirse a un adulto o a un niño.

45 Una "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para provocar un efecto deseado. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su intensidad, edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del sujeto que va a tratarse. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es preferiblemente una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de la sustancia/molécula, agonista o antagonista puede compensarse por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

El término “formulación farmacéutica”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una preparación que está en una forma tal como para permitir que la actividad biológica de un principio activo contenido en la misma sea eficaz, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se le va a administrar la formulación.

Un “portador farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente en una formulación farmacéutica, distinto de un principio activo, que puede administrarse de manera segura a un sujeto. Un portador farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, un tampón, excipiente, estabilizante o conservante. Los portadores y diluyentes adecuados incluyen soluciones tamponadas, disoluciones acuosas, solución salina, dextrosa, glicerol, soluciones salinas isotónicas, por ejemplo solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica y similares y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los portadores pueden incluir propilenglicol, dimetilisorbida y agua, e incluso más particularmente, solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales y alcoholes simétricos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “trastorno en el que la modulación de una proteína STING y/o complejo de proteína STING puede resultar beneficiosa” incluye cualquier enfermedad, trastorno o estado en el que la función o actividad de una proteína STING y/o complejo de proteína STING puede estar implicada en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o estado. En una realización, la enfermedad, trastorno o estado puede incluir o excluir cáncer o una enfermedad infecciosa.

El término “que comprende”, que es sinónimo de “que incluye”, “que contiene” o “caracterizado por”, es inclusivo o abierto y no excluye elementos o componentes adicionales no mencionados del medicamento (o etapas, en el caso de un método). La expresión “que consiste en” excluye cualquier elemento, etapa o componente no especificado en el medicamento (o etapas, en el caso de un método). La expresión “que consiste esencialmente en” se refiere a los materiales especificados y aquellos que no afectan sustancialmente a las características básicas y novedosas del medicamento (o etapas, en el caso de un método).

El término “tumor”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sea maligno o benigno, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Los términos “cáncer”, “canceroso”, “trastorno de proliferación celular”, “trastorno proliferativo” y “tumor” no son mutuamente excluyentes tal como se mencionan en el presente documento.

Los términos “cáncer” y “canceroso”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a, describen, el estado fisiológico de un sujeto que está normalmente caracterizado por un crecimiento y/o proliferación celular no regulado. Algunos cánceres están compuestos por células en división rápida mientras que otros están compuestos por células que se dividen más lentamente de lo normal. Los tipos de ejemplos de cáncer pueden incluir o excluir, por ejemplo, carcinoma, linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin), blastoma, sarcoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres pueden incluir o excluir, por ejemplo, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, leucemia y otros trastornos linfoproliferativos, y diversos tipos de cáncer de cabeza y cuello.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una o más sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, ionicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesilato”, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. En algunas realizaciones, el contraión es cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Casos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se prepara mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un

ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se prepara mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación, o complejo, de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Compuestos

Numerosos estudios han demostrado que se requiere la activación de la ruta de STING en APC de huésped residentes en tumor para la inducción de una respuesta de células T CD8+ espontánea contra antígenos derivados de tumor *in vivo* (Immunity, 2014, 41:830-842). Amplias evidencias indican que los linfocitos de infiltración tumoral (TIL) están correlacionados con una predicción favorable en diversos tumores malignos (J. Transl. Med. 2012, 10:205) y predice un desenlace clínico positivo en respuesta a varias estrategias de inmunoterapia (Cancer J. 2012, 18:153-159). La activación de STING contribuye parcialmente a la actividad antitumoral de agentes quimioterápicos así como radioterapia (Immunity, 2014, 41:843-852). Además, se ha descubierto que la activación y señalización de STING es esencial para la protección frente al desarrollo de cáncer fomentando respuestas inmunitarias antitumorales. Por tanto, la activación de STING representa un posible enfoque de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer.

Estudios han mostrado que la inyección intratumoral (I.Tu.) directa de CDN modificados en melanoma B16F10, carcinomas CT26 de colon y 4T1 de mama establecidos dio como resultado una regresión tumoral rápida y significativa e inmunidad antitumoral sistémica de larga duración. Por tanto, la activación de la ruta de STING en el TME mediante agonistas específicos puede ser una estrategia terapéutica eficaz para fomentar una amplia sensibilización de células T iniciada por tumor y de ese modo el tratamiento de cáncer (J. Immunol. 2013, 190:5216-5225; Cell Rep. 2015, 19, 11(7):1018-30). Además de los CDN, otra clase de compuestos pueden activar STING.

En paralelo al mecanismo anticanceroso de STING, la activación de STING también conduce aguas abajo a la inducción de varios genes antivirales que incluyen IFN- β y varios genes estimulados por interferones (ISG). La ablación de STING en fibroblastos embrionarios murinos hizo que fueran propensos a infección por virus de cadena negativa, incluyendo virus de la estomatitis vesicular. El agonista de ratón de primera generación de STING, DMXAA, mostró ser eficaz en múltiples modelos virales *in vivo* tales como modelo de ratón hidrodinámico de ADN de VHB (virus de la hepatitis B), virus de Chikungunya, cepa de influenza H1N1 PR8 indicando la utilidad de agonista de STING como agente antiviral contra múltiples infecciones virales (Nature, 2008, 455:674-678; PLoS Pathog. 2015, 11:12; Antimicrob. Agents Chemother. 2015, 59(2):1273-1281; J Leukocyte Biol. 2011, 89(3):351-357).

Los inventores han reconocido que la modificación de una o más subunidades de un compuesto unido puede aumentar significativamente la biodisponibilidad y farmacocinética de tal manera que la administración de compuestos unidos de manera asimétrica presenta un avance significativo en la activación de proteína STING. Además, los inventores han reconocido que la inclusión de restos hidrófilos (por ejemplo, ionizables y/o altamente polares) en una o más subunidades de un compuesto unido puede aumentar la solubilidad y facilidad de formulación para una activación eficiente de la proteína STING que puede usarse para tratar una enfermedad infecciosa y/o cáncer.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento y sus formas tautoméricas, estereoisómeros, profármacos pueden prepararse, por ejemplo, mediante técnicas bien conocidas en la síntesis orgánica y con las que está familiarizado un experto habitual en la técnica de esta invención. Además, los procedimientos descritos en el presente documento pueden permitir la síntesis de los compuestos de la invención. Sin embargo, estos pueden no ser los únicos medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos en la invención. Además, las diversas etapas de síntesis descritas en el presente documento pueden realizarse en secuencias alternativas con el fin de proporcionar los compuestos deseados.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado en el que la activación de proteína STING y/o un complejo de proteína STING resulta beneficiosa.

Métodos

En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el

tratamiento de una enfermedad o estado en el que la activación de proteína STING y/o un complejo de proteína STING resulta beneficiosa.

5 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado en el que la activación de proteína STING y/o un complejo de proteína STING resulta beneficiosa en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método de tratamiento de cáncer o una o más enfermedades infecciosas en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método de tratamiento de cáncer, en el que el cáncer puede incluir o excluir: uno o más tumores sólidos, una o más leucemias, uno o más linfomas o una combinación de los mismos.

20 En algunas realizaciones, los tumores sólidos que pueden tratarse con los compuestos de la invención pueden incluir o excluir: cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer renal, cáncer testicular, cáncer de uretra, cáncer rectal, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de pene, cáncer vaginal, cáncer de estómago, cáncer de piel, melanoma, cáncer de hígado, tumores estromales gastrointestinales, cáncer urotelial, cáncer de tiroides, cáncer de glándula paratiroidea, cáncer adrenal, cáncer de huesos, cáncer de boca, cáncer de ovarios, cáncer uterino, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer endometrial, cáncer de vesícula biliar, cáncer de vejiga, cáncer orofaríngeo, cáncer de ganglios linfáticos, glioblastoma, astrocitoma, glioblastoma multiforme o sarcomas de tejido blando, fibrosarcoma, condrosarcoma, hemangioma, teratoma, lipoma, mixoma, fibroma, rabiomioma, teratoma, colangiocarcinoma, sarcoma de Ewing. Los ejemplos de leucemia que puede tratarse con los compuestos de la invención pueden incluir o excluir: leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia de células pilosas, leucemia neutrófila crónica, leucemia de células del manto, leucemia megacariocítica aguda, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, eritroleucemia, plasmocitoma, leucemia promielocítica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, leucemia mielógena crónica, policitemia vera, trombocitemia, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica, leucemia de células pilosas, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de Castleman, leucemia neutrófila crónica, leucemia inmunoblástica de células grandes, plasmocitoma, y leucemias en cualquier otra parte del cuerpo. Los ejemplos de linfoma que puede tratarse con los compuestos de la invención pueden incluir o excluir: enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de zona marginal, linfoma de células T cutáneo, linfoma del SNC, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma linfoplasmocítico, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células T periférico, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma mediastinal primario, micosis fungoide, linfoma de células pequeñas no hendidas, linfoma linfoblástico, linfoma inmunoblástico, derrame linfomatoso primario y linfomas asociados con VIH (o relacionados con SIDA). Los tumores sólidos anteriormente mencionados pueden modelarse usando el método y las líneas celulares descritos en los ejemplos.

45 En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de una o más enfermedades infecciosas, en el que las enfermedades infecciosas pueden incluir o excluir: infección viral, infección bacteriana o una combinación de las mismas. Los ejemplos de infección viral que puede tratarse con los compuestos de la invención pueden incluir o excluir: virus de inmunodeficiencia humano (VIH), virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), influenza (*Orthomyxoviridae*, que puede incluir o excluir *Alphainfluenzavirus* (influenza A, todos los subtipos o estereotipos) e influenza B), coronavirus (que puede incluir o excluir SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2), alfavirus, rotavirus, Sendai, vaccinia, virus sincitial respiratorio, virus de Lassa (*Arenaviridae*), virus de la rabia (*Rhabdoviridae*), virus del Nilo occidental, virus del Dengue, virus de la encefalitis japonesa y otros *Flaviviridae*, virus de ARN, virus de ADN, virus pertenecientes a la familia de *Alphaflexiviridae*, *Astroviridae*, *Alphatetraviridae*, *Alvernaviridae*, *Asfarviridae*, *Ampullaviridae*, *Adenoviridae*, *Ascoviridae*, *Betaflexiviridae*, *Bromoviridae*, *Barnaviridae*, *Bicaudaviridae*, *Baculoviridae*, *Closteroviridae*, *Caliciviridae*, *Carmotetraviridae*, *Clavaviridae*, *Corticoviridae*, *Dicistoviridae*, *Endornaviridae*, *Filoviridae*, *Globuloviridae*, *Guttaviridae*, *Geminiviridae*, *Hytrosaviridae*, *Leviviridae*, *Luteoviridae*, *Lipothrixviridae*, *Mesoniviridae*, *Marnaviridae*, *Metaviridae*, *Malacoherpesviridae*, *Nodaviridae*, *Nyamiviridae*, *Nimaviridae*, *Nanoviridae*, *Piconaviridae*, *Partitiviridae*, *Picobimaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Poxviridae*, *Pandoraviridae*, *Polymaviridae*, *Phycodnaviridae*, *Papillomaviridae*, polidnavirus, *Polymaviridae*, *Permutotetraviridae*, *Potyviridae*, *Retroviridae*, *Siphoviridae*, *Sphaerolipoviridae*, *Virgaviridae*, *Togaviridae*, *Turiviridae*, *Tectiviridae*.

60 Los ejemplos de infección bacteriana que puede tratarse con los compuestos de la invención pueden incluir o excluir: infecciones provocadas por bacterias pertenecientes a los géneros *Brucella*, *Clostridium*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Enterococcus*, *Fransicella*, *Listeria*, *Legionella*, *Mycobacteria*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*.

65 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más terapias adicionales.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más terapias adicionales que pueden incluir o excluir: quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia o una combinación de las mismas.

La quimioterapia comprende administrar uno o más agentes quimioterápicos adicionales que pueden usarse en combinación con los compuestos de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los agentes quimioterápicos que pueden usarse en combinación pueden incluir o excluir: inhibidores de topoisomerasa II, antibióticos antitumorales, anti-metabolitos, retinoides, agentes antivirales, acetato de abiraterona, altretamina, anhidrovinblastina, auristatina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-1-L-prolina-t-butilamida, caquexina, cemadotina, clorambucilo, ciclofosfamida, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvin-caleucoblastine, docetaxol, doxetaxel, ciclofosfamida, carboplatino, carmustina, cisplatino, criptoficina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dolastatina, doxorubicina (adriamicina), etopósido, 5-fluorouracilo, finasterida, flutamida, hidroxiaurea e hidroxiaureataxanos, ifosfamida, liarozol, lonidamina, lomustina (CCNU), MDV3100, mecloretamina (mostaza nitrogenada), melfalán, isetionato de mivobulina, rizoxina, sertenef, estreptozocina, mitomicina, metotrexato, taxanos, nilutamida, onapristona, paclitaxel, prednimustina, procarbazona, RPR109881, fosfato de estramustina, tamoxifeno, tasonermina, taxol, tretinoína, vinblastina, vincristina, sulfato de vindesina y vinflunina.

Más ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: trastuzumab (HERCEPTIN[®], Genentech), erlotinib (TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE[®], Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, n.º CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR[®], Lilly), PD-0325901 (n.º CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), n.º CAS 15663-27-1), carboplatino (n.º CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL[®], Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), pemetrexed (ALIMTA[®], Eli Lilly), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, n.º CAS 85622-93-1, TEMODAR[®], TEMODAL[®], Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX[®], ISTUBAL[®], VALODEX[®]) y doxorubicina (ADRIAMYCIN[®]), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: oxaliplatin (ELOXATIN[®], Sanofi), bortezomib (VELCADE[®], Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB[®], SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA[®], Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC[®], Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX[®], AstraZeneca), leucovorina (ácido fólico), rapamicina (sirolimús, RAPAMUNE[®], Wyeth), lapatinib (TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR[™], SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR[®], BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA[®], AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR[®], CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA[™], Johnson & Johnson), ABRAXANE[™] (Cremophor-free), formulaciones de nanopartículas modificadas por albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA[®], AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL[®], Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA[®], Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN[®], NEOSAR[®]); alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etilimininas y metilamelaminas incluyendo atretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; callistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enodino (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma 1I, caliqueamicina omega 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de enodino de cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, nemorubicina, marcellomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiofanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno;

edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxuurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxana; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazonico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatretaxato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterápico": (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular, o inhibir, la acción de hormonas en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolan-nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®, ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterápico" anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado de anticuerpo-fármaco, gemtuzumab-ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

La inmunoterapia comprende administrar uno o más agentes inmunoestimulantes adicionales que pueden usarse en combinación con el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los agentes inmunoestimulantes que pueden usarse en combinación en el presente documento incluyen adyuvantes de vacuna, que pueden incluir o excluir: agonistas de receptor de tipo Toll, bloqueantes de punto de control de células T, CTLA4, PD-1, PD-L1, TIM3, OX40, LAG3, B7-H3, GITR, 4-1BB, ICOS, CD40 y anticuerpo contra KIR. Los ejemplos de antagonistas de CTLA-4 y PD-1 pueden incluir o excluir: ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224 y MDX-1106.

Administración

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II), incluyendo los compuestos a modo de ejemplo 1-60, se administran mediante cualquier vía apropiada para el estado que va a tratarse. Las vías adecuadas pueden incluir o excluir oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), intraperitoneal (i.p.), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intrapulmonar e intranasal. En algunas realizaciones, para el tratamiento local, los compuestos se administran mediante administración intratumoral, incluyendo perfusión o puesta en contacto de otro modo del tumor con el inhibidor. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con el estado del receptor. En algunas realizaciones, cuando el compuesto se administra por vía oral, se formula como una pastilla, cápsula, comprimido, etc., con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se formula con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria inyectable, tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II), por ejemplo los compuestos a modo de ejemplo 1-60, y análogos de cualquiera de los compuestos anteriores, se administran de manera sistémica, tal como mediante administración intravenosa, intraarterial o intraperitoneal, de tal manera que la concentración circulante final es de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 150 micromolar, o superior hasta 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 micromolar. La concentración circulante final puede ser de 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6,

3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 100, 110, 120, 130, 140 o 150 micromolar, o cualquier concentración entre cualquiera de los dos números mencionados, o superior tal como se describió anteriormente y cualquier concentración dentro de los intervalos indicados. Los expertos apreciarán prolongada y/u otros resultados terapéuticos beneficiosos. Teniendo en cuenta la naturaleza de ese agente y los principios comentados anteriormente en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) pueden usarse solos o en combinación con uno o más agentes adicionales o composición de uso en el tratamiento de un trastorno particular. La administración conjunta puede permitir un alivio mejorado o mejora de uno o más síntomas, reducción de la duración o alcance de una enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora, alivio o estabilización del estado patológico, remisión parcial o completa, supervivencia prolongada y/u otros resultados terapéuticos beneficiosos. Tales tratamientos pueden administrarse de manera simultánea o secuencial en cualquier orden con un periodo de tiempo entre administraciones. Un experto en la técnica apreciará fácilmente métodos de administración de agentes o terapias de manera simultánea o secuencial y posibles periodos de tiempo entre administraciones. Las terapias pueden administrarse mediante las mismas vías o vías diferentes.

En algunas realizaciones, el tratamiento según la invención puede implicar la administración de uno o más de otros agentes a un sujeto. Por ejemplo, pueden administrarse uno o más agentes de uso en fomentar la salud general de un sujeto o reducir uno o más efectos secundarios de la terapia. Los expertos apreciarán fácilmente diversos agentes que pueden ser beneficiosos de administrar teniendo en cuenta la enfermedad que va a tratarse, por ejemplo. En algunas realizaciones, cuando un compuesto de fórmula (II) se administra inicialmente de manera conjunta con un agente quimioterápico, la administración del compuesto de fórmula (II) puede detenerse o reducirse gradualmente, mientras continúa la administración del agente quimioterápico.

La administración de un compuesto de fórmula (II), por ejemplo los compuestos a modo de ejemplo 1-60, y opcionalmente uno o más de otros agentes activos (que pueden incluir o excluir un agente quimioterápico), puede producirse en cualquier momento durante la progresión de una enfermedad o trastorno, o antes o después del desarrollo de un trastorno o uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno. En una realización, un compuesto de fórmula (II), por ejemplo los compuestos a modo de ejemplo 1-60, se administra diariamente durante un periodo prolongado para ayudar con el tratamiento continuo de los síntomas. En otra realización, un compuesto de fórmula (II), por ejemplo compuestos a modo de ejemplo 1-60, se administra diariamente durante un periodo prolongado o para prevenir o retrasar el desarrollo de una enfermedad o trastorno.

Dosificaciones, formulaciones farmacéuticas y kits

El término "una preparación combinada", tal como se usa en el presente documento, incluye un "kit de partes" o "artículo de fabricación" en el sentido de que las parejas de combinación tal como se definieron anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferente combinaciones fijas con cantidades distinguidas de las parejas de combinación (a) y (b), es decir, de manera simultánea, separada o secuencial, ya sea en forma farmacéutica o en forma de apósito/matriz o ambas. Entonces, las partes del kit pueden administrarse, por ejemplo, de manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes.

En una realización, se administra una preparación combinada en la que (i) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) un agente quimioterápico tal como se describe en el presente documento se administran a un sujeto, en la que la primera composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la segunda composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterápico tal como se describe en el presente documento.

Se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración individual, combinada, simultánea, separada, secuencial o sostenida. En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra en una o más dosis deseadas en uno o más momentos. En otra realización, una composición que comprende uno o más compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra aproximadamente al mismo tiempo que un agente quimioterápico. Cuando las dos composiciones se administran en momentos diferentes, pueden administrarse dentro del plazo de, por ejemplo, 30 minutos, 1 hora, 1 día, 1 semana o 1 mes de separación, o cualquier intervalo de tiempo entre dos cualesquiera de los periodos de tiempo mencionados. Pueden administrarse dosis una vez al día (QD), dos veces al día (BID), tres veces a día (TID), cuatro veces al día (QID) o en dosis semanales, por ejemplo, cuatro veces por semana (QIW), tres veces por semana (TIW), dos veces por semana (BIW), una vez por semana (QWK). También pueden administrarse según se necesite (PRN) y a la hora de acostarse (*hora somni*).

Todas las descripciones con respecto a la dosificación, a menos que se mencione expresamente lo contrario, se aplican a los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la invención pueden dosificarse, administrarse o formularse tal como se describe en el presente documento.

Tal como se apreciará, la dosis de compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos administrada, el periodo de administración y el régimen de administración general pueden diferir entre sujetos dependiendo de variables tales como el sitio diana al que se tiene que administrar, la intensidad de cualquier síntoma de un sujeto que va a tratarse, el tipo de trastorno que va a tratarse, tamaño de dosificación unitaria, el modo de administración elegido y la edad, sexo y/o salud general de un sujeto y otros factores conocidos por los expertos habituales en la técnica.

Pueden usarse datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios con animales en la formulación de un intervalo de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleadas y la vía de administración usada. Para cualquier agente usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en cultivos celulares o modelos de animales para lograr un intervalo de concentración celular que incluye la CI50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) tal como se determina en cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar de manera más precisa dosis útiles en seres humanos. La formulación exacta, vía de administración y dosificación pueden elegirse por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl *et al.*, 1975, en: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, capítulo 1, pág. 1). La dosificación puede determinarse a partir de la concentración de la cantidad administrada, la masa prevista del modelo de animal sometido a prueba (200-300 g por rata para ratas Wistar adultas), para determinar la dosis en unidades de mg/kg a partir de la concentración (micromolar) administrada o cantidad (mg) administrada.

En el presente documento se reivindican ejemplos de dosis eficaces que pueden usarse para tratar cáncer o una o más enfermedades infecciosas o cualquier otra enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que es eficaz para tratar cáncer, es una concentración de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0 microgramos/ml, o desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 0,01 mg/ml, o desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml, o más, o cualquier intervalo entre dos cualesquiera de las dosificaciones mencionadas o cualquier dosis entre dos números mencionados cualesquiera. La dosis puede ser de 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 mg/ml o cualquier intervalo entre dos cualesquiera de las dosificaciones mencionadas o cualquier dosis entre dos números mencionados cualesquiera. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están presentes a una concentración que oscila desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están presentes a una concentración que oscila desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 30 mg/ml. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están presentes a una concentración que oscila desde aproximadamente 0,1 o 1,0 hasta aproximadamente 10 mg/ml. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están presentes a una concentración que oscila desde aproximadamente 0,1 o 1,0 hasta aproximadamente 0,3 o 3,0 mg/ml. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están presentes a una concentración de aproximadamente 3,0 mg/ml. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el portador (vehículo) puede ser un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse a una dosis terapéuticamente eficaz de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,01 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre 0,1 y aproximadamente 1 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 mg/kg, o cualquier intervalo entre dos dosificaciones mencionadas cualesquiera o cualquier dosis entre dos dosificaciones mencionadas cualesquiera. En algunos aspectos, la dosis puede ser de 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8,

7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 mg/ml o cualquier intervalo entre dos cualesquiera de las dosificaciones mencionadas o cualquier dosis entre dos números mencionados cualesquiera. En algunas realizaciones, la dosis eficaz oscila desde 0,093 mg/kg hasta 0,375 mg/kg.

Aunque cada una de las concentraciones, cantidades o dosis terapéuticamente eficaces para su uso con esta invención tal como se mostraron anteriormente a modo de ejemplo pueden ser útiles para compuestos de fórmula (II), en algunas variantes que no forman parte de esta invención, para cada una de las concentraciones, cantidades o dosis terapéuticamente eficaces anteriormente descritas, la dosis de un profármaco de un compuesto de fórmula (II) puede ser de entre 1/10 y 1/100, o entre 1/100 y 1/1000 de cualquiera de las concentraciones, cantidades o dosis mencionadas. Además, las concentraciones, cantidades o dosis terapéuticamente eficaces para un profármaco pueden ser, en algunos aspectos, de entre 1/10 y 1/100, o entre 1/100 y 1/1000 de las concentraciones, cantidades o dosis mencionadas, o cualquier intervalo entre dos dosificaciones mencionadas cualesquiera o cualquier dosis entre dos dosificaciones mencionadas cualesquiera.

Debe apreciarse que la administración puede incluir una única dosis diaria, administración de varias dosis divididas diferenciadas o administración continua, según pueda ser apropiado. A modo de ejemplo, pueden administrarse dosis unitarias una vez o más de una vez al día, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día para lograr una dosis diaria total deseada. A modo de ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede administrarse en una única dosis diaria o varias dosis diferenciadas, o de manera continua para lograr una dosis diaria de aproximadamente 0,1 a 10 mg, de 10 a 100 mg, de 100 a 1000 mg, de 1000 a 2000 mg o de 2000 mg a 5000 mg, de 0,1 a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg, o cualquier intervalo entre dos dosificaciones mencionadas cualesquiera o cualquier dosis entre dos dosificaciones mencionadas cualesquiera.

En una realización, la dosis de un compuesto de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de aproximadamente 0,001 micromolar a 0,1 micromolar, 0,1 micromolar y hasta aproximadamente 200 micromolar en el sitio de acción, o superior, dentro de la circulación para lograr esas concentraciones en el sitio de acción. La dosis puede ser (pero no se limita a) una concentración circulante final de aproximadamente 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 o 500 micromolar, o cualquier intervalo entre dos concentraciones mencionadas cualesquiera o cualquier concentración entre dos números mencionados cualesquiera.

Los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden estar presentes en la formulación farmacéutica en una forma sustancialmente aislada. Se entenderá que el producto puede mezclarse con portadores o diluyentes que no interferirán con el propósito previsto del producto y todavía se considerarán como sustancialmente aislados. Un producto de la invención también puede estar en una forma sustancialmente purificada, en cuyo caso generalmente comprenderá aproximadamente el 80 %, 85 % o 90 %, por ejemplo al menos aproximadamente el 88 %, al menos aproximadamente el 90, 95 o 98 %, o al menos aproximadamente el 99 % de un compuesto de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o masa seca de la preparación.

Los diluyentes, portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los adecuados para uso veterinario así como uso farmacéutico en seres humanos. Los expertos habituales en la técnica apreciarán fácilmente los portadores y/o excipientes adecuados, teniendo en cuenta la naturaleza de los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sin embargo, a modo de ejemplo, los diluyentes, portadores y/o excipientes incluyen disoluciones, disolventes, medios de dispersión, agentes de retardo, agentes poliméricos y lipídicos, emulsiones y similares. A modo de ejemplo adicional, los portadores líquidos adecuados, especialmente para disoluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, disolución de dextrosa acuosa y similares, prefiriéndose disoluciones isotónicas para administración intravenosa, intraespinal e intracisternal y siendo también vehículos tales como liposomas especialmente adecuados para la administración de agentes.

Además, si se desea, sustancias tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes estabilizantes o de tamponamiento del pH, o conservantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenderán tampones

farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, tampones de borato y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los tampones útiles en la invención incluyen ácido bórico, borato de sodio, fosfatos de sodio, incluyendo fosfatos mono, di y tri-básicos, tales como monohidrato monobásico de fosfato de sodio y heptahidrato dibásico de fosfato de sodio, y mezclas de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el conservante puede ser dióxido de cloro estabilizado, polímeros catiónicos o compuestos de amonio cuaternario. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes humectantes, nutrientes, adyuvantes de viscosidad, antioxidantes y similares, por ejemplo, etilendiaminatetraacetato de disodio, hexametáfosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, N-acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, poli(alcohol vinílico), poloxámeros, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de esta invención no incluirán un conservante.

15 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (II), incluyendo los compuestos a modo de ejemplo 1-60, están en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. En algunas realizaciones, la suspensión se formula según métodos usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butanodiol preparada como polvo liofilizado. En algunas realizaciones, los vehículos y disolventes aceptables que se emplean pueden incluir o excluir:

20 agua, disolución de Ringer (incluyendo disolución de lactato de Ringer), disolución de Hartmann, disolución de Tyrode y disolución isotónica de cloruro de sodio. En algunas realizaciones, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se emplea cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. En algunas realizaciones, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de compuestos inyectables.

25 Las composiciones de la invención pueden contener cualquier nivel apropiado de compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo en cuenta la forma de dosificación y modo de administración. Sin embargo, a modo de ejemplo, las composiciones de uso en la invención pueden contener desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 99 % en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 60 % en peso, de compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dependiendo del método de administración.

35 Además de diluyentes, portadores y/o excipientes convencionales, una composición según la invención puede formularse con uno o más constituyentes adicionales, o de tal manera como para potenciar la actividad o biodisponibilidad de compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, ayudar a proteger la integridad o aumentar la semivida o vida útil de los mismos, permitir una liberación lenta tras la administración a un sujeto, o proporcionar otros beneficios deseables, por ejemplo, los vehículos de liberación lenta incluyen macrómeros, polietilenglicol, ácido hialurónico, polivinilpirrolidona o un hidrogel. A modo de ejemplo adicional, las composiciones también pueden incluir agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes de recubrimiento, tampones y similares. Los expertos en la técnica a la que se refiere la invención identificarán fácilmente aditivos adicionales que pueden ser deseables para un propósito particular.

45 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse según técnicas convencionales tal como pueden encontrarse en referencias convencionales tales como Gennaro AR: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, por ejemplo.

Tratamiento de enfermedades infecciosas

50 En algunas realizaciones, la invención proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de vacuna que comprende (i) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) uno o más antígenos, una o más composiciones de antígeno o una combinación de los mismos.

55 Los antígenos y adyuvantes que pueden usarse en combinación con el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dado a conocer en el presente documento incluyen molécula coestimulante de B7, C-34, interleucina 2, interferón α , interferón γ , GM-CSF, antagonistas de CTLA-4, agonista de OX-40, agonista de CD40, sargramostim, levamisol, virus vaccinia, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), liposomas, alumbre, endotoxinas destoxificadas, aceites minerales, sustancias tensioactivas que pueden incluir o excluir: lipolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos y emulsiones en aceite o hidrocarburo. Pueden añadirse adyuvantes, que pueden incluir o excluir: hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, para aumentar la capacidad de la vacuna para desencadenar, potenciar o prolongar una respuesta inmunitaria. Materiales adicionales, que pueden incluir o excluir: citocinas, quimiocinas y secuencias de ácido nucleico bacterianas, tales como CpG, un agonista de receptor de tipo Toll (TLR) 9 así como agonistas adicionales para TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8, TLR 9, incluyendo lipoproteína, LPS, monofosforil-lípido A, ácido lipoteicoico, imiquimod, resiquimod, y además agonistas de gen inducible por ácido

retinoico I (RIG-I) que pueden incluir o excluir: poli-I:C, usados por separado o en combinación con las composiciones descritas, también son posibles adyuvantes.

En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad infecciosa. Tal como se describe en el presente documento, los datos *in vitro* en los ejemplos demuestran que la señalización de STING se activa usando compuestos de fórmula (II), tal como se demuestra por la secreción de citocinas (particularmente IFN β) en respuesta a agonistas de STING. Se sabe que la activación de STING conduce a la inducción de varios genes antivirales que incluyen IFN- β , lo que indica la utilidad de un agonista de STING como agente antiviral contra múltiples tipos de infección viral. Tal como se describió anteriormente, la activación de STING mediante agonistas de STING puede usarse para tratar una enfermedad infecciosa (Nature, 2008, 455:674-678; PLoS Pathog. 2015, 11:12; Antimicrob. Agents Chemother. 2015, 59(2):1273-1281; J Leukocyte Bio. 2011, 89(3):351-357). Los inventores han reconocido que los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para tratar una infección viral o infección bacteriana. Los ejemplos de infección viral que puede tratarse con los compuestos de la invención pueden incluir o excluir: virus de inmunodeficiencia humano (VIH), virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), influenza (*Orthomyxoviridae*, que puede incluir o excluir *Alphainfluenzavirus* (influenza A, todos los subtipos o estereotipos) e influenza B), coronavirus (que puede incluir o excluir SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2), alfavirus, rotavirus, Sendai, vaccinia, virus sincitial respiratorio, virus de Lassa (*Arenaviridae*), virus de la rabia (*Rhabdoviridae*), virus del Nilo occidental, virus del Dengue, virus de la encefalitis japonesa y otros *Flaviviridae*, virus de ARN, virus de ADN, virus pertenecientes a la familia de *Alphaflexiviridae*, *Astroviridae*, *Alphatetraviridae*, *Alverniviridae*, *Asfarviridae*, *Ampullaviridae*, *Adenoviridae*, *Ascoviridae*, *Betaflexiviridae*, *Bromoviridae*, *Barnaviridae*, *Bicaudaviridae*, *Baculoviridae*, *Closteroviridae*, *Caliciviridae*, *Carmotetraviridae*, *Clavaviridae*, *Corticoviridae*, *Dicistroviridae*, *Endornaviridae*, *Filoviridae*, *Globuloviridae*, *Guttaviridae*, *Geminiviridae*, *Hytrosaviridae*, *Leviviridae*, *Luteoviridae*, *Lipothrixviridae*, *Mesoniviridae*, *Marnaviridae*, *Metaviridae*, *Malacoherpesviridae*, *Nodaviridae*, *Nyamiviridae*, *Nimaviridae*, *Nanoviridae*, *Piconaviridae*, *Partitiviridae*, *Picobirnaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Poxviridae*, *Pandoraviridae*, *Polymaviridae*, *Phycodnaviridae*, *Papillomaviridae*, poldnavirus, *Polymaviridae*, *Permutotetraviridae*, *Potyviriidae*, *Retroviridae*, *Siphoviridae*, *Sphaerolipoviridae*, *Virgaviridae*, *Togaviridae*, *Turviridae*, *Tectiviridae*.

Los ejemplos de infección bacteriana que puede tratarse con los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir o excluir: infecciones provocadas por bacterias pertenecientes a los géneros *Brucella*, *Clostridium*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Enterococcus*, *Fransicella*, *Listeria*, *Legionella*, *Mycobacteria*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más terapias adicionales.

Fabricación y estabilidad

En algunas realizaciones, las formulaciones de esta invención son sustancialmente puras. Por sustancialmente puras quiere decirse que las formulaciones comprenden menos de aproximadamente el 10 %, 5 % o 1 %, y preferiblemente menos de aproximadamente el 0,1 %, de cualquier impureza. En algunas realizaciones, las impurezas totales, incluyendo metabolitos de los compuestos de fórmula (II), no serán más del 15 %. En algunas realizaciones, las impurezas totales, incluyendo metabolitos de los compuestos de fórmula (II), no serán más del 12 %. En algunas realizaciones, las impurezas totales, incluyendo metabolitos de los compuestos de fórmula (II), no serán más del 11 %. En otras realizaciones, las impurezas totales, incluyendo metabolitos de compuestos de fórmula (II), no serán más del 10 %.

En algunas realizaciones, la pureza de las formulaciones de esta invención puede medirse usando un método seleccionado de HPLC de intercambio aniónico (AEX-HPLC) o espectrometría de masas. La espectrometría de masas puede incluir CL/EM o CL/EM/EM. En algunas realizaciones, el método usado para medir la impureza puede comprender tanto AEX-HPLC como CL/EM.

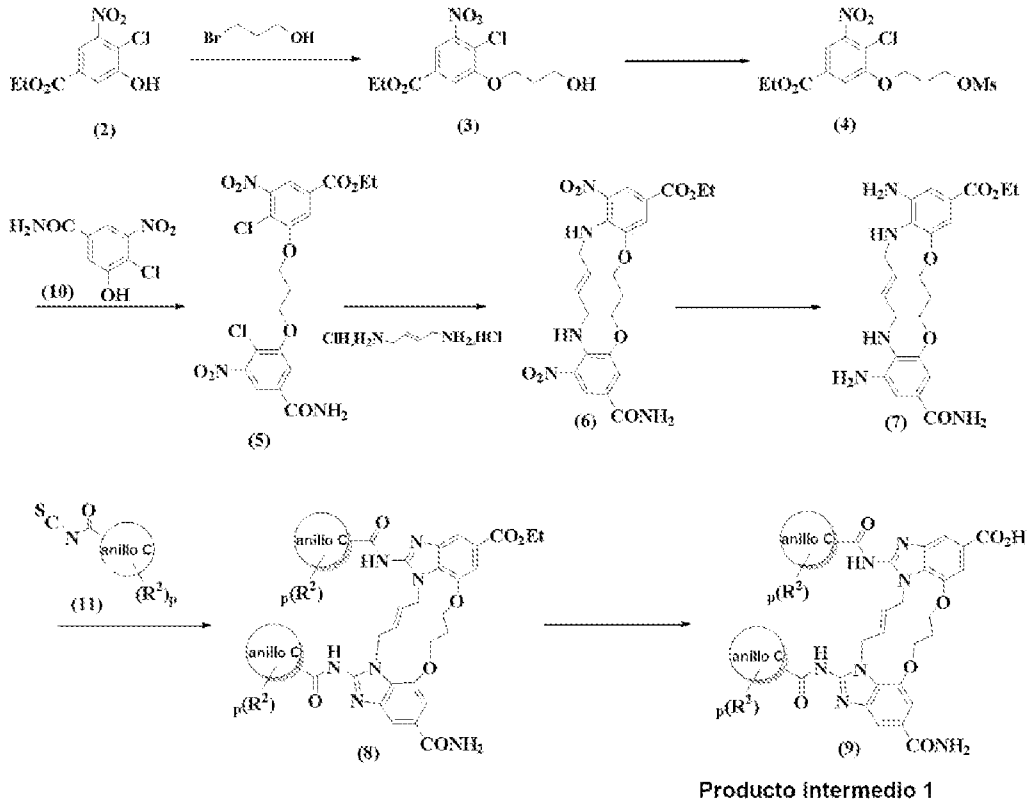
Composiciones estériles que comprenden los compuestos de fórmula (II) de esta invención se preparan usando un procesamiento aséptico disolviendo el compuesto en el vehículo de formulación. En una realización, la formulación también puede esterilizarse por filtración. Los excipientes usados en la fabricación de las formulaciones de esta invención se usan ampliamente en productos farmacéuticos y comercializados respetando normas farmacéuticas.

Métodos generales de preparación

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) descritos en el presente documento pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) descritos en el presente documento pueden prepararse mediante la siguiente secuencia de reacción tal como se representa en los siguientes esquemas. Además, en los siguientes esquemas, cuando se mencionan bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., específicos, se entiende que también pueden usarse otras bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., conocidos en la técnica y, por tanto, están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Variaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura y/o duración de la reacción, que pueden usarse tal como se conoce en la técnica, también están dentro del alcance de la presente invención. Todos los isómeros de

los compuestos de las fórmulas (I) y (II) descritos en estos esquemas, a menos que se especifique lo contrario, también quedan abarcados dentro del alcance de esta invención.

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden permitir la síntesis de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, pueden no ser los únicos medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos en la invención. Además, las diversas etapas de síntesis descritas en el presente documento pueden realizarse en secuencias alternativas para proporcionar los compuestos deseados.



10

Esquema 1

El esquema 1 muestra un método de preparación del compuesto (9) como producto intermedio 1 [en el que el anillo B es fenilo, el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente para la fórmula I, m es 1, G₁ es -CH₂-, y G₂ es -CH=CH-] a partir del compuesto de fórmula (2).

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (2) con 3-bromopropan-1-ol en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, en disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, THF, acetona para obtener el compuesto de fórmula (3).

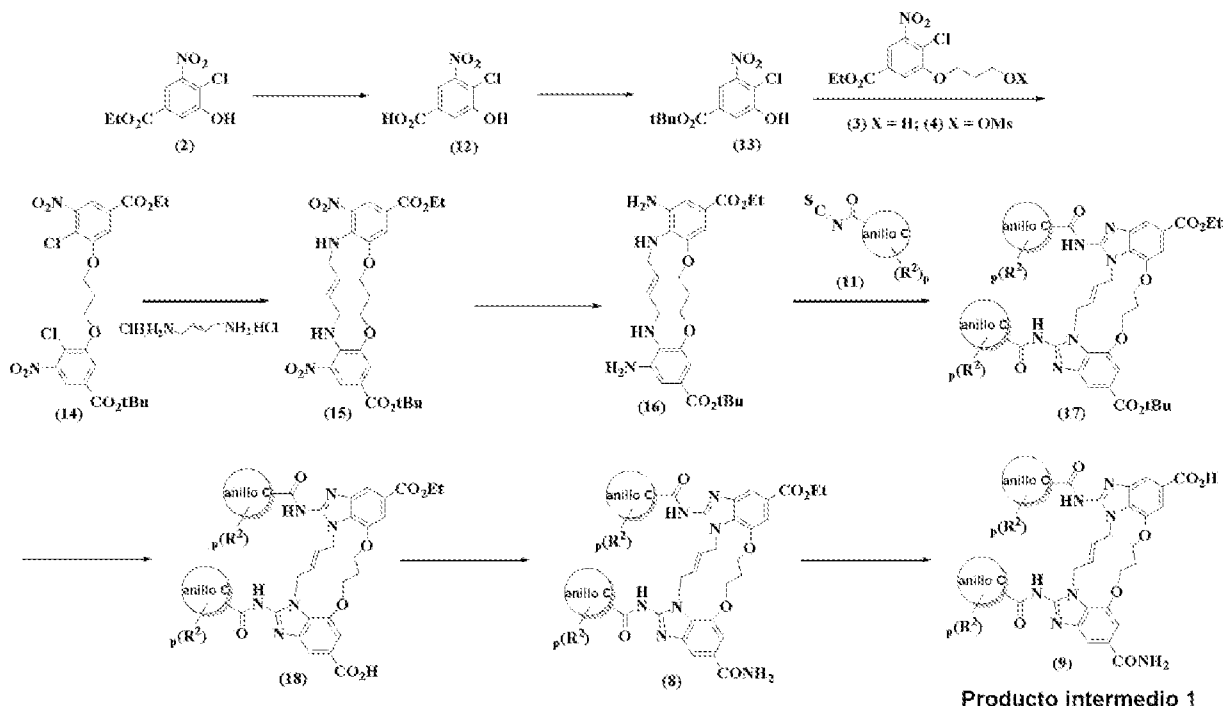
Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (3) tal como se obtiene en la etapa anterior con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como TEA, DIPEA en disolventes tales como DCM, THF para obtener los compuestos de fórmula (4).

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (4) con el compuesto de la fórmula (10) en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, en disolventes tales como DMF, acetonitrilo para obtener el compuesto de fórmula (5). Ciclización del compuesto de la fórmula (5) con diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina, usando una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como etanol, tetrahidrofurano, para dar el compuesto de fórmula (6).

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (6) con zinc y ácido acético para obtener el compuesto de fórmula (7). El acoplamiento del compuesto de la fórmula (7) con los compuestos de fórmula (11) puede llevarse a cabo usando EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano para dar el compuesto de fórmula (8).

35

Pueden tratarse los compuestos de la fórmula (8) tal como se obtienen en la etapa anterior con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio para hidrólisis para obtener el compuesto de fórmula (9) como producto intermedio 1.



5

Esquema 2

El esquema 2 muestra un método alternativo de preparación del compuesto (9) como producto intermedio 1 [en el que el anillo B es fenilo, el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente para la fórmula I, m es 1, G₁ es -CH₂-, y G₂ es -CH=CH-] a partir del compuesto de fórmula (2).

10

Se hidroliza el compuesto de la fórmula (2) en presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o potasio hidróxido, en una mezcla de metanol, THF y agua en diferentes combinaciones para obtener el compuesto de fórmula (12).

15

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (12) con t-butanol en presencia de sulfato de magnesio anhidro y ácido sulfúrico o pentaóxido fosforoso y ácido sulfúrico o acetoacetato de t-butilo y ácido sulfúrico cat. en disolventes tales como DCM o cloroformo para obtener el compuesto de éster t-butílico de fórmula (13). Se obtuvo el compuesto de la fórmula (14) mediante su reacción con el compuesto de fórmula (3) según el protocolo de Mitsunobu usando trifenilfosfina y un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en THF o alternativamente mediante una alquilación mediada por base del fenol (13) con el mesilato de fórmula (4) en presencia de carbonato de cesio o carbonato de potasio en disolventes tales como DMF o acetonitrilo.

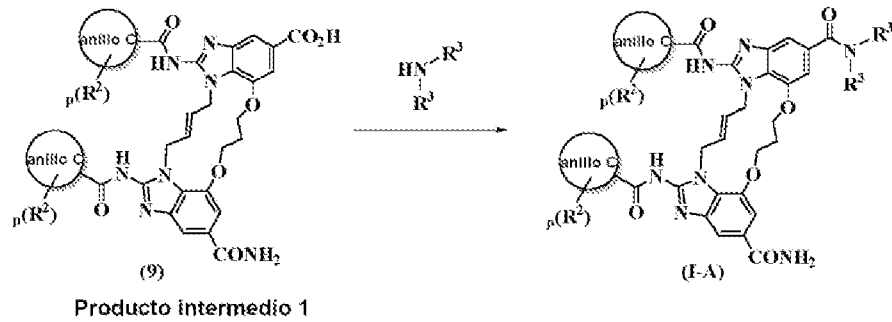
20

La macrociclización del compuesto de la fórmula (14) con diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina, usando una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como etanol, tetrahidrofurano dio compuestos de fórmula (15). Se redujo el compuesto de la fórmula (15) para dar el compuesto de amina (16) en presencia de ditionito de sodio e hidróxido de amonio en una mezcla de disolventes de THF, etanol y agua. El acoplamiento del compuesto de la fórmula (16) con el compuesto de fórmula (11) puede llevarse a cabo usando EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida o tetrahidrofurano y puede dar los compuestos de fórmula (17). Puede desprotegerse el éster t-butílico en el compuesto (17) en condiciones ácidas en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para dar el compuesto (18).

30

Puede obtenerse el compuesto de la fórmula (8) a partir del compuesto (18) convirtiendo la funcionalidad ácido en amida usando condiciones tales como cloruro de amonio y una base tal como trietilamina o DIPEA en presencia de reactivos de acoplamiento tales como EDCI, TBTU, HATU o formando un complejo del ácido con CDI y haciendo reaccionar con amoníaco. Puede convertirse el compuesto de fórmula (8) en el compuesto de fórmula (9) o el producto intermedio 1 usando las condiciones expuestas en el esquema 1.

35

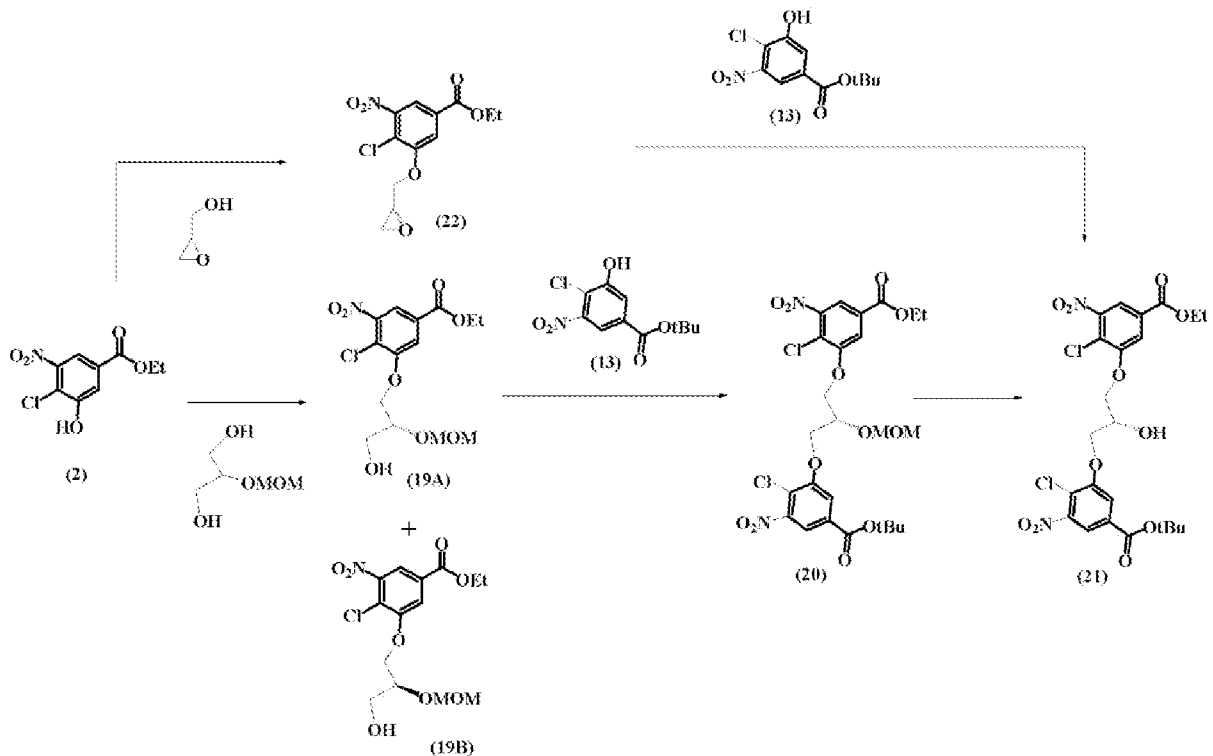


Esquema 3

5 El esquema 3 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (I-A) [en la que el anillo B es fenilo, el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente para la fórmula I, m es 1, G₁ es -CH₂-, G₂ es -CH=CH- y R¹ es -CON(R³)₂] a partir de los compuestos de fórmula (9), producto intermedio 1.

10 El acoplamiento del compuesto de la fórmula (9) con aminas primarias o secundarias puede llevarse a cabo usando reactivos de acoplamiento tales como TBTU, EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc., para dar el compuesto de fórmula (I-A).

15 El compuesto de fórmula (I-A), cuando tiene sustituciones tales como -COOMe, -COOEt o -COOtBu en R³, puede hidrolizarse adicionalmente para dar los ácidos correspondientes mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio o, alternativamente, puede tratarse con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para hidrólisis.



Esquema 4

20 El esquema 4 muestra métodos de preparación del compuesto (21) a partir del compuesto (2).

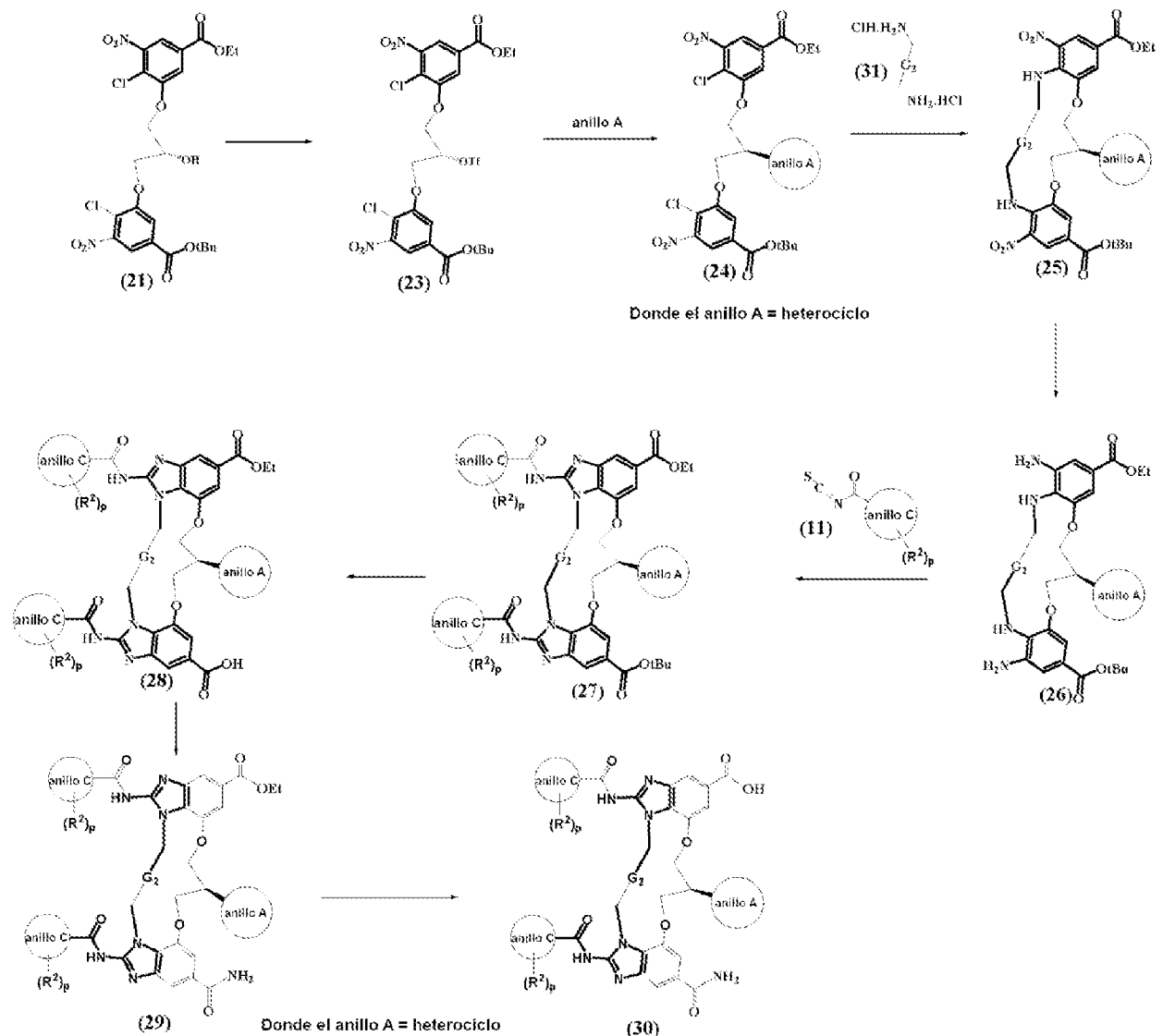
25 Se hace reaccionar el compuesto (2) con 2-(metoximetoxi)propano-1,3-diol en condiciones de Mitsunobu en presencia de reactivos tales como DIAD o DEAD y TPP en disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, THF para

obtener la mezcla de enantiómeros como compuestos de fórmula (19A y 19B). Se separaron los compuestos 19A y 19B mediante HPLC preparativa quiral para obtener los enantiómeros puros.

5 Se hace reaccionar el compuesto (19A) con el compuesto (13) en condiciones de Mitsunobu en presencia de reactivos tales como DIAD o DEAD y TPP en disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, THF para obtener el compuesto (20).

10 Se hace reaccionar el compuesto (20) con tetrabromuro de carbono y TPP en DCM para obtener el compuesto (21) mediante desprotección de grupo metoximetilo (MOM). Se llevaron a cabo reacciones similares para preparar el enantiómero del compuesto (21) a partir del compuesto (19B).

15 Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto (2) con (S)-oxiran-2-ilmetanol en condiciones de Mitsunobu en presencia de reactivos tales como DIAD o DEAD y TPP en disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, THF para obtener el compuesto (22). Se hace reaccionar el compuesto (22) tal como se obtiene en la etapa anterior con el compuesto (13) en presencia de una base tal como 2,6-lutidina, DIPEA en disolventes tales como etanol, metanol para obtener el compuesto (21).



20

Esquema 5

El esquema 5 muestra un método de preparación de los compuestos de la fórmula (30) [en la que el anillo B es fenilo, el anillo A es heterociclo, el anillo C, m, G₂, p y R² son tal como se definieron anteriormente para la fórmula 1] a partir del compuesto (21).

El compuesto (21), tras el tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como 2,6-lutidina, obtiene el compuesto de fórmula (23).

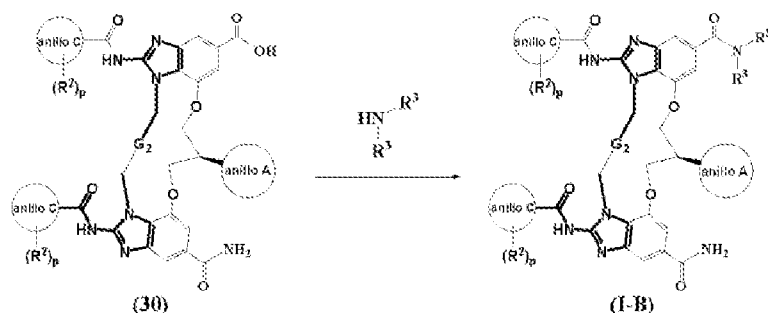
5 Puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (23) con el anillo A en presencia de una base tal como trietilamina en disolventes tales como tetrahidrofurano o disolvente clorado para proporcionar los compuestos de fórmula (24).

10 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (24) tal como se obtienen en la etapa anterior con los compuestos de fórmula (31) en presencia de una base tal como DIPEA en disolventes tales como etanol, metanol para obtener los compuestos de fórmula (25).

15 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (25) con ditionito de sodio en disolventes tales como metanol para obtener los compuestos de fórmula (26). El acoplamiento de los compuestos de la fórmula (26) con los compuestos de fórmula (11) puede llevarse a cabo usando EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano para dar los compuestos de fórmula (27).

20 Pueden tratarse los compuestos de la fórmula (27) tal como se obtienen en la etapa anterior con un ácido tal como TFA o HCl para hidrólisis para obtener los compuestos de fórmula (28).

25 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (28) con TBTU y cloruro de amonio en disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida para proporcionar los compuestos de fórmula (29), que, tras hidrólisis adicional, dan los compuestos de fórmula (30). Pueden llevarse a cabo reacciones similares para preparar los enantiómeros del compuesto (30) a partir del enantiómero del compuesto (21).

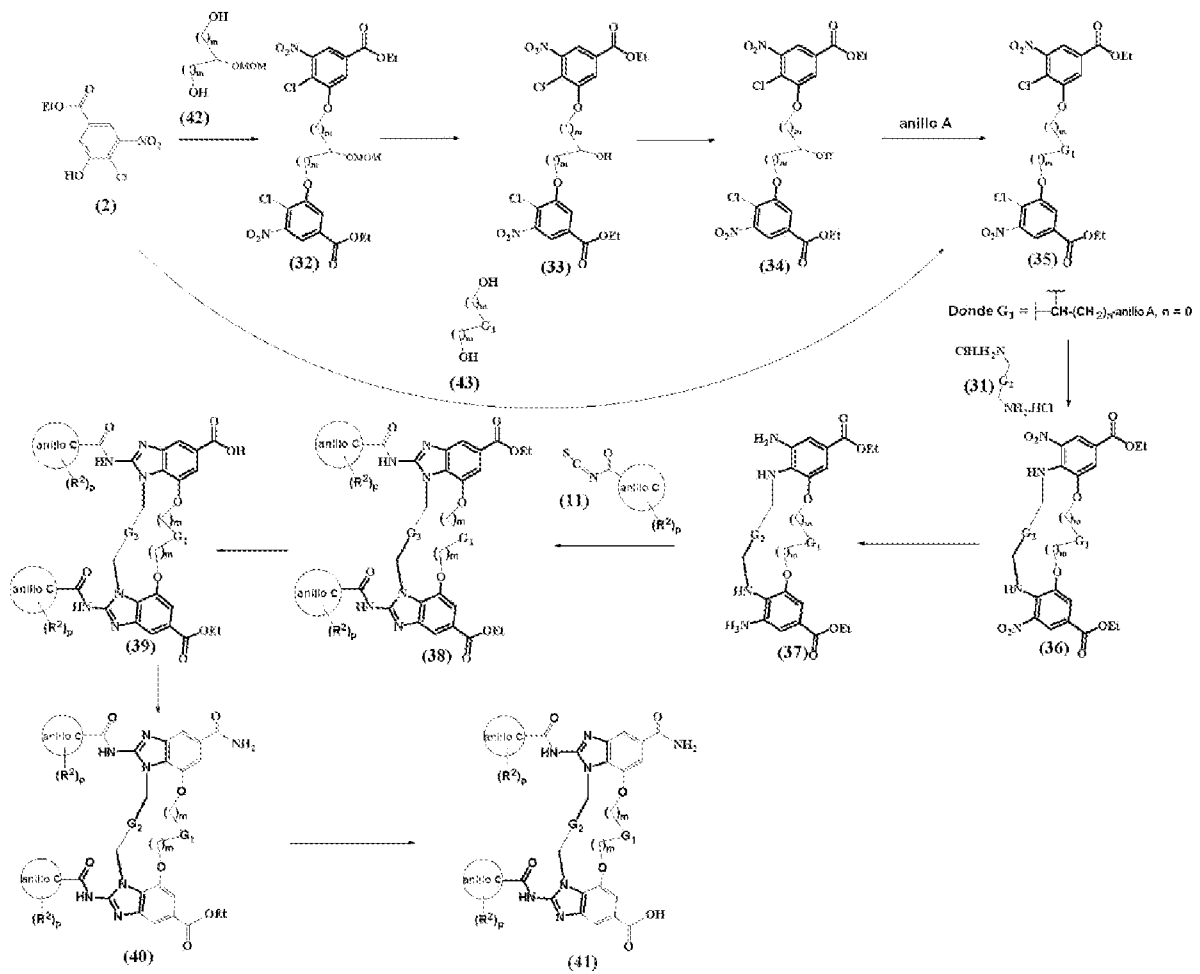


Esquema 6

30 El esquema 6 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (I-B) [en la que el anillo B es fenilo, el anillo A es heterociclo, el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente para la fórmula I, m es 1, G₂ es -CH=CH- y R¹ es -CON(R³)₂] a partir de los compuestos de fórmula (30).

35 El acoplamiento del compuesto de la fórmula (30) con aminas primarias o secundarias puede llevarse a cabo usando reactivos de acoplamiento tales como TBTU, EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc., para dar el compuesto de fórmula (I-B).

40 El compuesto de fórmula (I-B), cuando tiene sustituciones tales como -COOMe, -COOEt o -COOtBu en R³, puede hidrolizarse adicionalmente para dar los ácidos correspondientes mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio o, alternativamente, con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para hidrólisis. Pueden llevarse a cabo reacciones similares para preparar los enantiómeros del compuesto (I-B) a partir de los enantiómeros del compuesto (30).



5 El esquema 7 muestra un método de preparación de compuestos de fórmula (41) [en la que el anillo B es fenilo, G_1 es $\text{---CH}(\text{CH}_2)_n\text{---anillo A}$ $n = 0$, el anillo A es heterociclo, el anillo C, m, G_2 , p y R^2 son tal como se definieron anteriormente para la fórmula 1] a partir del compuesto (2).

10 Puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (2) con los compuestos de fórmula (42) en condiciones de Mitsunobu en presencia de reactivos tales como DIAD o DEAD y TPP en disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, THF para obtener los compuestos de fórmula (32).

15 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (32) con HCl en dioxano en disolventes tales como disolvente clorado o tetrahidrofurano para desproteger el grupo metoximetilo (MOM) que, tras tratamiento adicional con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como 2,6-lutidina, da los compuestos de fórmula (34).

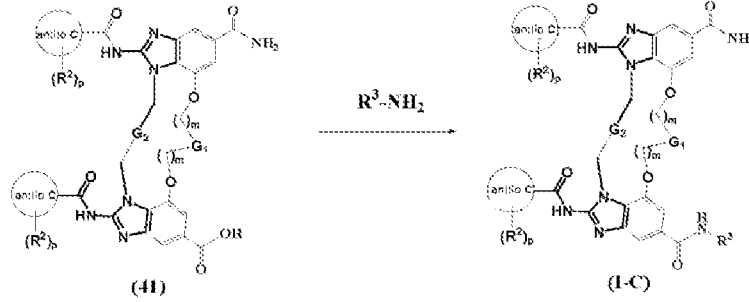
20 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (34) con el anillo A en presencia de una base tal como trietilamina en disolventes tales como tetrahidrofurano o disolvente clorado para proporcionar los compuestos de fórmula (35). Alternativamente, puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (2) con compuestos de fórmula (43), en condiciones de Mitsunobu en presencia de reactivos tales como DIAD o DEAD y TPP en disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, THF para obtener los compuestos de fórmula (35).

25 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (35) tal como se obtienen en la etapa anterior con compuestos de fórmula (31) en presencia de una base tal como DIPEA en disolventes tales como etanol, metanol para obtener los compuestos de fórmula (36).

30 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (36) con ditionito de sodio en disolventes tales como metanol para obtener los compuestos de fórmula (37). El acoplamiento de los compuestos de la fórmula (11) con los compuestos de fórmula (37) puede llevarse a cabo usando EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano para dar los compuestos de fórmula (38).

Pueden tratarse los compuestos de la fórmula (38) tal como se obtienen en la etapa anterior con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio para hidrólisis para obtener los compuestos de fórmula (39).

- 5 Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (39) con TBTU y cloruro de amonio en disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida para proporcionar los compuestos de fórmula (40), que, tras hidrólisis adicional, dieron los compuestos de fórmula (41).



10

Esquema 8

El esquema 8 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (I-C) [en la que m es 1, G₁ es >CH-anillo A, G₂ es -CH=CH- y R¹ es -CON(R³)₂, en el que uno de R³ es hidrógeno], en la que el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente, a partir de los compuestos de fórmula (41).

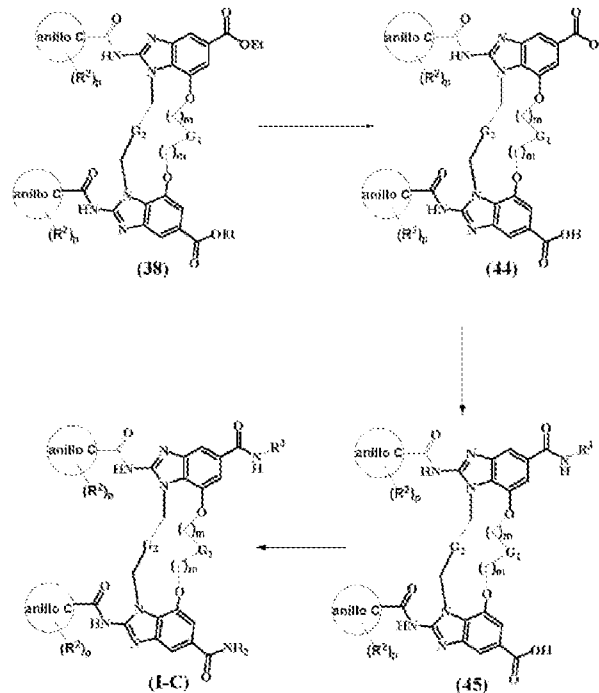
15

El acoplamiento del compuesto de la fórmula (41) con aminas primarias puede llevarse a cabo usando reactivos de acoplamiento tales como TBTU, EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano para dar el compuesto de fórmula (I-C).

20

El compuesto de fórmula (I-C), cuando tiene sustituciones tales como -COOMe, -COOEt o -COOtBu en R³, puede hidrolizarse adicionalmente para dar los ácidos correspondientes mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio o, alternativamente, con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para hidrólisis.

25



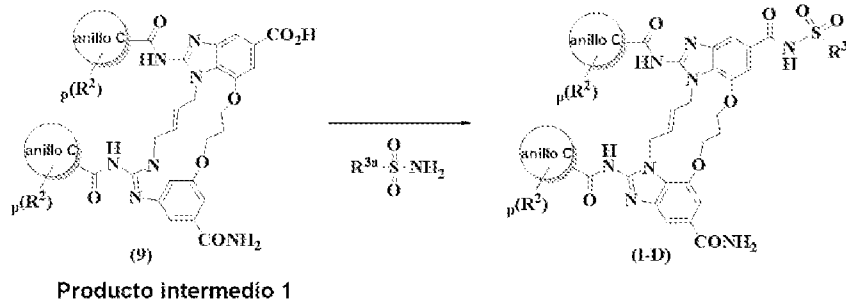
Esquema 9

El esquema 9 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (I-C) [fórmula I, cuando m es 1, G₁ es >CH-anillo A, G₂ es -CH=CH- y R¹ es -CON(R³)₂, en el que uno de R³ es hidrógeno], en la que el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente, a partir de los compuestos de fórmula (38).

5 Pueden tratarse los compuestos de la fórmula (38) con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio para hidrólisis para obtener los compuestos de fórmula (44).

10 El acoplamiento del compuesto de la fórmula (44) con aminas primarias puede llevarse a cabo usando reactivos de acoplamiento tales como TBTU, EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano para dar el compuesto de fórmula (45). Pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (45) con TBTU y cloruro de amonio en disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida para proporcionar los compuestos de fórmula (I-C).

15 El compuesto de fórmula (I-C), cuando tiene sustituciones tales como -COOMe, -COOEt o -COOtBu en R³, puede hidrolizarse adicionalmente para dar los ácidos correspondientes mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio para hidrólisis o, alternativamente, con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para hidrólisis.

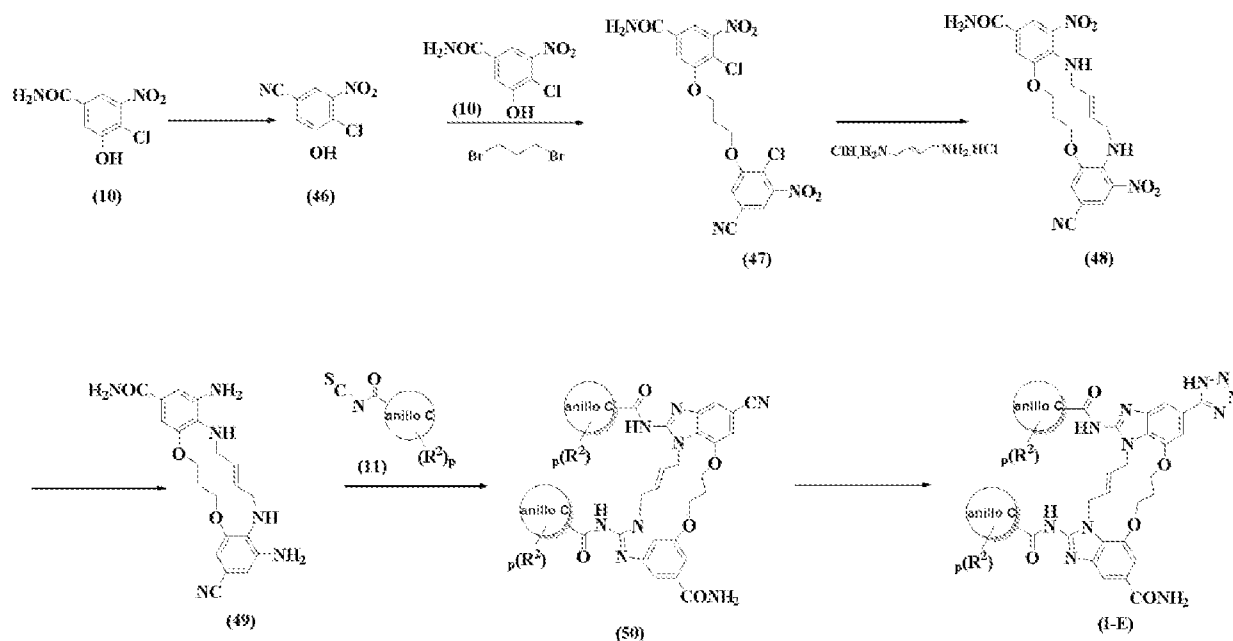


20

Esquema 10

25 El esquema 10 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (I-D) [fórmula I, cuando m es 1, G₁ es -CH₂-, G₂ es -CH=CH- y R¹ es -CONHSO₂R^{3a}], en la que el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente, a partir de los compuestos de fórmula (9) como producto intermedio 1.

30 El acoplamiento del compuesto de la fórmula (9) con alquil/cicloalquil-sulfonamidas puede llevarse a cabo usando reactivos de acoplamiento tales como TBTU, EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano para dar el compuesto de fórmula (I-D).



Esquema 11

- 5 El esquema 11 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (I-E) [fórmula I, cuando m es 1, G₁ es -CH₂-, G₂ es CH=CH- y R¹ es heteroarilo (tetrazol)], en la que el anillo C, p y R² son tal como se definieron anteriormente, a partir del compuesto de fórmula (10).
- 10 Puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (10) con carbonocloridato de triclorometilo en disolventes tales como acetonitrilo, THF para obtener el compuesto de fórmula (46).
- 15 Puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (46) con el compuesto de fórmula (10) y 1,3-dibromopropano en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, en disolventes tales como NMP, dimetilformamida, para obtener el compuesto de fórmula (47).
- 20 La ciclización del compuesto de la fórmula (47) con diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina, usando una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como etanol, tetrahidrofurano, para dar el compuesto de fórmula (48).
- 25 Puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (48) con zinc y ácido acético para obtener el compuesto de fórmula (49). El acoplamiento del compuesto de la fórmula (49) con compuesto de fórmula (11) puede llevarse a cabo usando EDC y una base tal como trietilamina o diisopropilamina en disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano para dar el compuesto de fórmula (50).
- 30 Puede tratarse el compuesto de la fórmula (50) tal como se obtiene en la etapa anterior con azida de sodio y cloruro de amonio en DMF como disolvente para obtener el compuesto de fórmula (I-E).

Abreviaturas:

- 30 DMF: dimetilformamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 THF: tetrahidrofurano
 35 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
 EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 40 TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

DIPEA: diisopropilamina

NMP: N-metil-2-pirrolidona

TEA: trietilamina

KI: yoduro de potasio

DCM: diclorometano

Ms: metanosulfonilo

Ts: 4-metilbencenosulfonilo

PMB: 4-metoxibencilo

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

TPP: trifenilfosfina

Int.: producto intermedio

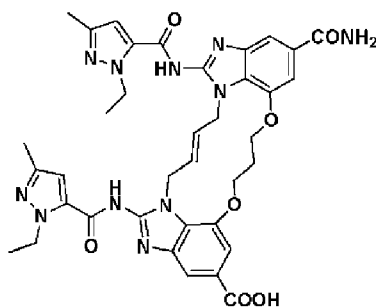
Algunos de los ejemplos representativos de la invención se prepararon siguiendo uno o más esquemas de reacción tal como se describieron anteriormente.

La nomenclatura de los compuestos de la invención es según ChemDraw Professional 18.0. Las estructuras de los productos intermedios así como de los compuestos finales se confirmaron mediante datos espectrales.

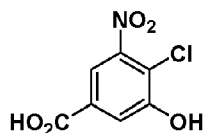
Parte experimental

Síntesis de productos intermedios

Producto intermedio 1: síntesis de ácido (E)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico



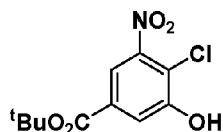
Etapa 1: ácido 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoico:



A la disolución con agitación de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo (320 g, 1303 mmol) en una mezcla de disolventes de 1 l de metanol, 1 l de THF y 1 l de H₂O se le añadió hidróxido de litio hidratado (164 g, 3909 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF y, tras completarse, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió agua. Se ajustó el pH de la disolución a ácido usando HCl 6 N y se extrajo el producto bruto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto como un sólido blanquecino. (Rendimiento = 255 g, 90 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,63 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H). CL-EM: *m/z* 216,39 (M+H)⁺.

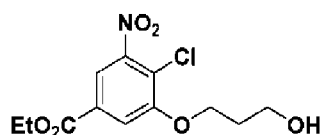
ES 2 989 915 T3

Etapa 2: 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de terc-butilo:



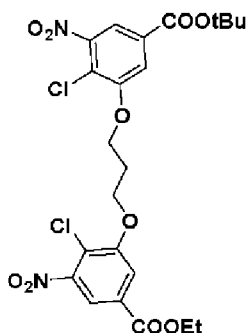
- 5 A una disolución de ácido 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoico (255 g, 1172 mmol) en 3 l de DCM se le añadió MgSO₄ anhidro (635 g, 5274 mmol) y se selló el matraz RB para evitar el escape de gases. Se añadió H₂SO₄ (75 ml, 1407 mmol) seguido por t-butanol (729 ml, 7619 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción para retirar residuo de MgSO₄ y se diluyó el filtrado con DCM. Se lavó la fase de DCM con disolución sat. de NaHCO₃, seguido por salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto como un sólido blanquecino. (Rendimiento = 200 g, 62 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H). CL-EM: *m/z* 272,33 (M-H).

Etapa 3: 4-cloro-3-(3-hidroxipropoxi)-5-nitrobenzoato de etilo:



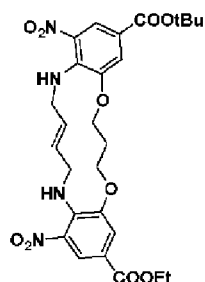
- 15 A una disolución con agitación de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo (200 g, 814 mmol) en 2 l de DMF se le añadieron 3-bromopropan-1-ol (147 g, 1059 mmol) y K₂CO₃ (225 g, 1629 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 1,5 h. Tras completarse el material de partida, se enfrió la masa de reacción y se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto lavando con el 5 % de EtOAc/hexano para obtener un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento = 230 g, 93 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,17 (p, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: 4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo:



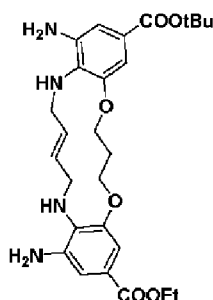
- 30 A una disolución con agitación de 4-cloro-3-(3-hidroxipropoxi)-5-nitrobenzoato de etilo (200 g, 659 mmol) en 3 l de THF, se añadieron 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de terc-butilo (198 g, 724 mmol) y trifenilfosfina (242 g, 922 mmol). A esta disolución, se le añadió DIAD (192 ml, 988 mmol) gota a gota y, tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla para obtener el producto bruto que se trituró con etanol. Se filtró el sólido precipitado y se secó para obtener el producto puro como un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento = 320 g, 87 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,47 (td, *J* = 6,0, 3,3 Hz, 4H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,35 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

- 40 Etapa 5: (E)-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo:



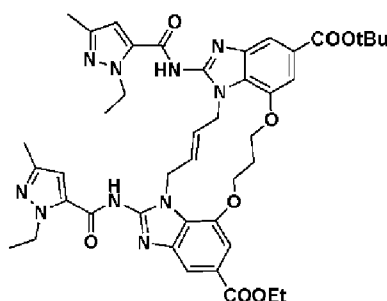
5 A una disolución con agitación de 4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo (310 g, 554 mmol) en una mezcla de disolventes de 9 l de etanol y 3 l de THF se le añadieron diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina (127,7 g, 802 mmol) y DIPEA (798 ml, 4567 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 105°C durante 36 h en un autoclave de acero inoxidable. Tras completarse la reacción, se evaporó la mezcla hasta sequedad y se añadió agua. Se filtró el sólido resultante y se secó a vacío. Se trituró el producto bruto con el 5 % de acetato de etilo en metanol y se filtró. Se recogió el sólido y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado. (Rendimiento = 285 g, 90 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (dt, *J* = 14,5, 6,3 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 8H), 2,23 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CL-EM: *m/z* 572,95 (M+H)⁺.

15 Etapa 6: (E)-1,13-diamino-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo:



20 Se disolvió (E)-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo (280 g, 489 mmol) en una mezcla de disolventes de 1,2 l de THF y 0,8 l de EtOH. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió una disolución de ditionito de sodio (851 g, 4890 mmol) en 800 ml de agua a la misma seguido por disolución ac. al 28 % de hidróxido de amonio (1020 ml, 7335 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h tras lo cual la CCF indicó que se había completado la reacción. Después se concentraron los compuestos volátiles en un rotavapor y se diluyó el residuo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto. (Rendimiento = 220 g, 88 %). CL-EM: *m/z* 512,44 (M+H)⁺.

25 Etapa 7: (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de 12-(terc-butilo) y 4-etilo:

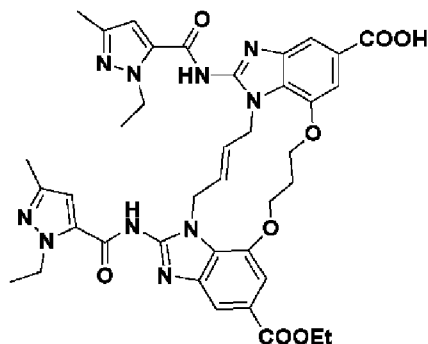


30 A una disolución con agitación de (E)-1,13-diamino-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo (200 g, 351 mmol) en 2,5 l de DMF se le añadió una disolución de isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (137 g, 702 mmol) en 200 ml de DMF gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos tras lo cual se añadió clorhidrato de 3-(etiliminometilidenamino)-N,N-dimetilpropan-1-amina (269 g, 1405 mmol) a la mezcla de reacción seguido por la adición de DIPEA (368 ml, 2107 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta T. A. y se agitó durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM y, tras completarse, se concentró la mezcla

35

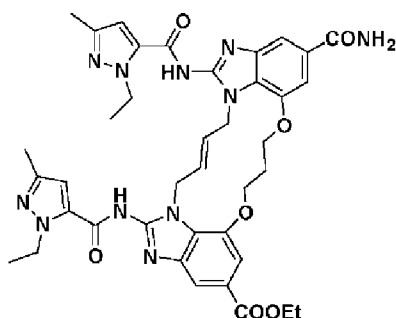
de reacción a presión reducida y se añadió agua. Se filtró el precipitado sólido obtenido para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna con el 5 % de DCM-MeOH como eluyente para obtener el producto. Para purificación adicional, se lavó el sólido con MeOH para obtener el producto puro. (Rendimiento = 170 g, 58 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,40 (q, $J = 5,0$ Hz, 4H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,57 (s, 9H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 835,05 (M+H)⁺.

Etapa 8: ácido (E)-4-(etoxicarbonil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico:



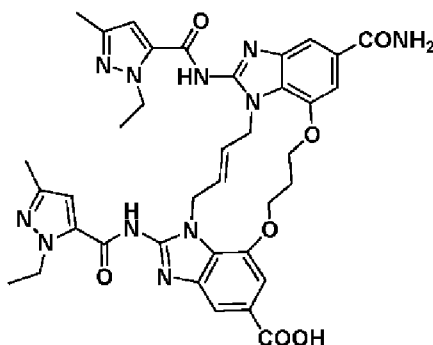
Se disolvió (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) y 4-etilo (160 g, 192 mmol) en 1,5 l de DCM y se añadió TFA (517 ml, 6707 mmol) y se agitó la disolución a T. A durante 12 h. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM y, tras completarse, se concentraron los compuestos volátiles y se añadió dietil éter dando como resultado la precipitación de un sólido de color amarillo pálido. Se filtró el sólido para obtener el producto que se lavó con el 50 % de EtOAc:éter para obtener el producto puro. (Rendimiento = 143 g, 96 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,83 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 6,56 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,40 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,27 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 779,16 (M+H)⁺.

Etapa 9: (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxilato de etilo:



Se suspendió ácido (E)-4-(etoxicarbonil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico (140 g, 180 mmol) en una mezcla de disolventes de 2 l de 1:1 de DMF y THF y se añadió CDI (117 g, 719 mmol) en porciones. A medida que la formación de complejo de CDI avanzó en la reacción, la mezcla se volvió homogénea. Después de una hora a 60°C, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió una disolución acuosa al 28 % de hidróxido de amonio (250 ml, 1798 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Empezó a formarse un precipitado sólido blanquecino espeso y, tras agitar durante 3 h, se concentraron los compuestos volátiles, y se añadió agua, y se filtró el producto bruto resultante y se secó. Se calentó el producto bruto a reflujo con 1:1 de MeOH:THF durante 2 h y se filtró y posteriormente se suspendió de nuevo en DMF y se calentó hasta 90°C durante 2 h y se filtró para obtener el producto puro. (Rendimiento = 125 g, 89 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,92 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,00 (s.a., 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,37 (s.a., 1H), 6,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,88 (s.a., 4H), 4,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 4H), 4,42 (q, $J = 5,9$ Hz, 4H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 7H). CL-EM: m/z 778,16 (M+H)⁺.

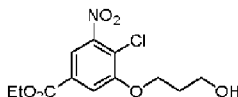
Etapa 10: ácido (E)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico (producto intermedio 1):



5 A una suspensión con agitación de (E)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxilato de etilo (105 g, 135 mmol) en una mezcla de disolventes de 2 l de 1:1 de MeOH y THF se le añadió una disolución de hidróxido de litio hidratado (56,6 g, 1350 mmol) en 300 ml de agua. Tras la adición de la base, la mezcla se volvió homogénea y se calentó a 45°C durante 24 h. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Tras completarse, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió agua y se ajustó el pH a 6 usando HCl 3 N. Se filtró el sólido resultante y se lavó con acetonitrilo seguido por dietil éter para obtener ácido (E)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico. (Rendimiento = 100 g, 99 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s.a., 2H), 8,01 (s.a., 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 4,42 (q, *J* = 6,3 Hz, 4H), 2,29 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). CL-EM: *m/z* 750,28 (M+H)⁺.

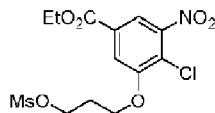
Método alternativo para la preparación de producto intermedio 1

20 Etapa 1: 4-cloro-3-(3-hidroxipropoxi)-5-nitrobenzoato de etilo:



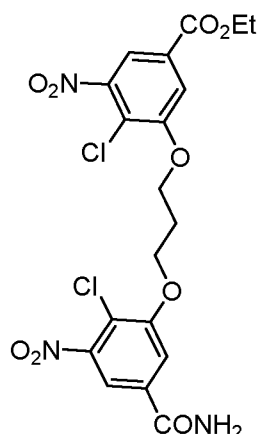
25 A una disolución de 4-cloro-3-hidroxipropoxi-5-nitrobenzoato de etilo (15 g, 61,1 mmol) en 150 ml de DMF, se le añadió carbonato de potasio (16,88 g, 122 mmol) y se dejó agitar la suspensión a temperatura ambiente. Se añadió 3-bromopropan-1-ol (11,03 g, 79 mmol) después de 15 min y se aumentó la temperatura hasta 100°C y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó sobre columna para obtener el producto puro como un sólido de color amarillo pálido (13 g, 70 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

30 Etapa 2: 4-cloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de etilo:



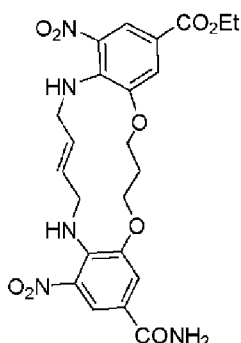
35 Se disolvió 4-cloro-3-(3-hidroxipropoxi)-5-nitrobenzoato de etilo (13 g, 42,8 mmol) en 120 ml de THF y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,67 ml, 86 mmol) a la misma seguido por trietilamina (23,87 ml, 171 mmol), y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta T. A. a lo largo de un periodo de 2 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto que era lo suficientemente puro para la siguiente etapa y se usó como tal (13 g, 80 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* = 404,1 (M+Na)⁺

45 Etapa 3: 3-(3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzoato de etilo:



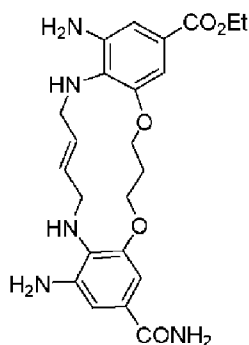
5 A una disolución de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (7,2 g, 33,2 mmol) en 150 ml de DMF, se le añadió carbonato de potasio (11,49 g, 83 mmol) y se dejó agitar la suspensión a temperatura ambiente. Se añadió 4-cloro-3-(3-
 10 ((metilsulfonil)oxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de etilo (12,69 g, 33,2 mmol) después de 15 min y se aumentó la temperatura hasta 100°C y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto que se lavó con dietil éter para obtener el producto como un sólido de color marrón pálido (12,5 g, 75 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 4H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* = 502,2 (M+H)⁺

15 Etapa 4: (E)-11-carbamoil-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[*b,j*][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3-carboxilato de etilo:



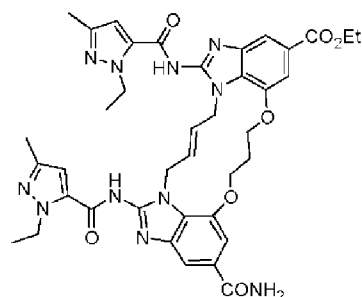
20 A una disolución con agitación de 3-(3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzoato de etilo (20 g, 39,8 mmol) en una mezcla de 300 ml de etanol y 100 ml de THF se le añadieron diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina (8,23 g, 51,8 mmol) y DIPEA (41,7 ml, 239 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 30 h en un autoclave. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se lavó el sólido rojo oscuro obtenido con un volumen mínimo de etanol seguido por dietil éter para obtener el producto (15 g, 73 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,07 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,74 (t, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 8H), 2,23 (m, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* = 515,57 (M+H)⁺

25 Etapa 5: (E)-1,13-diamino-11-carbamoil-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[*b,j*][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3-carboxilato de etilo:



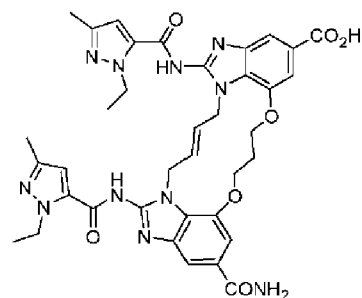
5 A una suspensión con agitación de (E)-11-carbamoyl-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazacyclopentadecin-3-carboxilato de etilo (9,5 g, 18,43 mmol) en ácido acético (52,8 ml, 921 mmol), se le añadió polvo de zinc (7,2 g, 111 mmol) en porciones a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM y tras haberse convertido completamente el material de partida en el producto, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Se separó por destilación el filtrado que contenía la diamina en ácido acético y se lavó el producto bruto con dietil éter seguido por una disolución ac. al 10 % de NaHCO₃. Después se secó la diamina para la siguiente reacción sometiendo a destilación azeotrópica con tolueno (7,2 g, 86 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,53 - 5,36 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,23 - 4,08 (m, 6H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* = 456,23 (M+H)⁺

15 Etapa 6: (E)-4-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazacyclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxilato de etilo:



20 A una disolución con agitación de (E)-1,13-diamino-11-carbamoyl-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazacyclopentadecin-3-carboxilato de etilo (7,2 g, 15,81 mmol) en 100 ml de DMF enfriada hasta 0°C se le añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (6,17 g, 31,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos tras lo cual se añadió clorhidrato de 3-(etiliminometilidenamino)-N,N-dimetilpropan-1-amina (10,61 g, 55,3 mmol) seguido por DIPEA (16,56 ml, 95 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la adición se dejó calentar la mezcla de reacción hasta T. A. y se agitó durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a lo mismo dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua para obtener el producto bruto que después se purificó mediante trituración con acetonitrilo para obtener el producto que se usó como tal en la siguiente etapa (8,5 g, 69 %). CL-EM: *m/z* = 778,16 (M+H)⁺

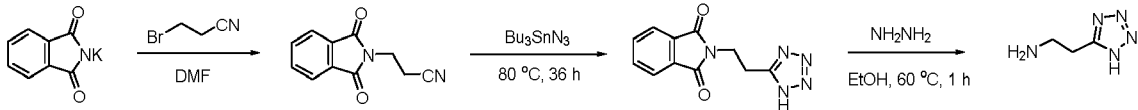
30 Etapa 7: ácido (E)-4-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazacyclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico (producto intermedio 1):



35 Se suspendió (E)-4-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazacyclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxilato de etilo (11,5 g, 14,78 mmol) en una

mezcla 1:1 de 200 ml de MeOH y THF y se añadió una disolución de hidróxido de litio hidratado (3,10 g, 73,9 mmol) en 40 ml de agua a lo mismo dando como resultado la formación de una disolución transparente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se monitorizó el avance de la hidrólisis mediante CL-EM. Tras completarse la reacción, se concentraron los compuestos volátiles y se añadieron 100 ml de agua. Se lavó la porción acuosa con dietil éter y después se acidificó mediante la adición de una disolución de HCl 3 N, dando como resultado la precipitación del ácido. Se filtró el precipitado y se lavó con agua para obtener el producto bruto que después se purificó mediante trituración con acetonitrilo (8 g, 72 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 4,47 - 4,35 (m, 4H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: *m/z* = 750,16 (M+H)⁺

Síntesis de 2-(1H-tetrazol-5-il)etan-1-amina (producto intermedio 2)



Etapa 1: síntesis de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanonitrilo:

A una disolución con agitación de ftalimida de potasio (7 g, 37,8 mmol) en 50 ml de DMF, se le añadió 3-bromopropanonitrilo (2,02 g, 15,12 mmol) y se calentó la mezcla a 80°C durante 3 h. Tras completarse, se extinguió la reacción mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto que se purificó sobre columna para obtener el producto puro. (Rendimiento = 3,15 g, 96 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H).

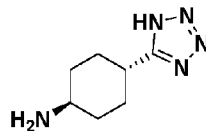
Etapa 2: síntesis de 2-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona:

A una disolución de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanonitrilo (3,04 g, 15,22 mmol) en 50 ml de dioxano se le añadió azidotributil-estaño (10,35 ml, 37,8 mmol) y se calentó la mezcla en un tubo sellado a 80°C durante 36 h. Tras completarse, se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se purificó el producto bruto sobre columna. (Rendimiento = 2,0 g, 54 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 - 7,82 (m, 4H), 3,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); CL-EM: *m/z* = 244,2 (M+H)⁺

Etapa 3: síntesis de 2-(1H-tetrazol-5-il)etan-1-amina:

Se disolvió 2-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona (0,8 g, 3,29 mmol) en 30 ml de EtOH y se añadió hidrato de hidrazina (823 mg, 16,45 mmol) a la misma y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 h. Empezó a formarse un precipitado blanco que aumentó en cantidad a medida que avanzó la reacción. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta T. A. y se filtró. Se concentró el filtrado para obtener la amina en bruto que era lo suficientemente pura para la siguiente etapa y se usó como tal. (Rendimiento = 0,25 g, 67 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); CL-EM: *m/z* = 114,07 (M+H)⁺

Síntesis de trifluoroacetato de (1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 3a)



Etapa 1: síntesis de ((1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Se disolvió ((1r,4r)-4-cianociclohexil)carbamato de terc-butilo (3 g, 13,37 mmol) (sintetizado como en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(15):6866-6880; 2012) en 40 ml de DMF y se añadieron azida de sodio (3,48 g, 53,5 mmol) y cloruro de amonio (7,15 g, 134 mmol) y se calentó la mezcla en un tubo sellado durante 36 h. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto. (Rendimiento = 2,3 g, 63 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37 - 1,22 (m, 2H); CL-EM: *m/z* = 268,46 (M+H)⁺

Etapa 2: síntesis de trifluoroacetato de (1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 3a):

Se disolvió ((1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2 g, 7,48 mmol) en 40 ml CH₂Cl₂ y se añadió ácido trifluoroacético (8,65 ml, 112 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Tras

completarse la desprotección tal como se monitorizó mediante CCF, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se trituró el sólido con dietil éter dos veces. Se filtró la sal de trifluoroacetato sólida y se lavó con éter. (Rendimiento = 1,1 g, 88 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,16 - 7,76 (m, 3H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,81 (m, 1H), 2,18 - 1,97 (m, 4H), 1,64 - 1,39 (m, 4H); CL-EM: m/z = 168,13 (M+H)⁺

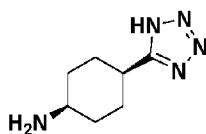
5

Síntesis de clorhidrato de (1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 3b)

Se sintetizó a partir de ((1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo descrito para la desprotección en la etapa 2 anteriormente, con sustitución de ácido trifluoroacético por ácido clorhídrico 4 N en dioxano. (Rendimiento = 93 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,18 (s.a., 3H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,09 (m, 4H), 1,67 - 1,45 (m, 4H); CL-EM: m/z = 168,13 (M+H)⁺

10

Síntesis de (1S,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 4)

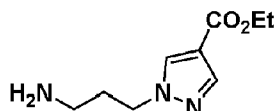


15

Se sintetizó a partir de ((1S,4S)-4-cianociclohexil)carbamato de terc-butilo (sintetizado como en la publicación de solicitud internacional PCT n.º WO 2009145719), siguiendo un procedimiento análogo descrito para el producto intermedio 3a como sal de trifluoroacetato. (Rendimiento = 51 %). CL-EM: m/z = 168,13 (M+H)⁺

20

Síntesis de 1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 5)



25

Etapla 1: 1-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

Se disolvieron 2-(3-hidroxi-propil)isindolin-1,3-diona (600 mg, 2,92 mmol) (sintetizada como en *Angewandte Chemie, International Edition*, 57(1):292-295; 2018) y 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (451 mg, 3,22 mmol) en 20 ml de THF seguido por la adición de trifenilfosfina (997 mg, 3,80 mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,853 ml, 4,39 mmol) gota a gota y después de la adición se agitó la mezcla de reacción a T. A. durante 4 h. Tras completarse, se extinguió la reacción mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto bruto que se purificó sobre columna para obtener el producto puro. (Rendimiento = 400 mg, 42 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,77 - 7,74 (m, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H); CL-EM: m/z = 328,3 (M+H)⁺

35

Etapla 2: 1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

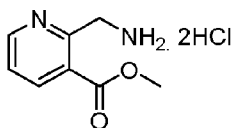
Se sintetizó a partir de 1-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 3 del producto intermedio 2. (Rendimiento = 83 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 4H), 2,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H); CL-EM: m/z = 198,2 (M+H)⁺

40

Síntesis de clorhidrato de 2-(aminometil)nicotinato de metilo (producto intermedio 6)

45

Se sintetizó a partir de 2-cianonicotinato de metilo siguiendo el procedimiento notificado en *J. of Heterocyclic Chemistry*, 1993, 30(2):473-476.

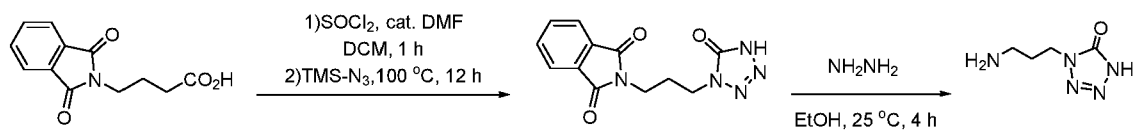


50

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,84 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,38 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 2H), 4,52 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

55

Síntesis de 1-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (producto intermedio 7)



Etapa 1: 2-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona:

- 5 Se suspendió ácido 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butanoico (1 g, 4,29 mmol) (sintetizado como en el European Journal of Medicinal Chemistry, 158:184-200; 2018) en 50 ml de DCM y se añadieron unas pocas gotas de DMF al mismo. Se añadió cloruro de tionilo (0,47 ml, 6,43 mmol) gota a gota a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a T. A. durante 1 h hasta la formación completa de cloruro de ácido. Después se concentraron los compuestos volátiles y se sometió el residuo pegajoso a destilación azeotrópica con tolueno para eliminar cualquier traza de cloruro de tionilo en exceso.
- 10 Después se disolvió el cloruro de ácido bruto en trimetilsilil-azida (4,55 ml, 34,3 mmol) y se calentó durante 12 h a 100°C en un tubo sellado. Después se enfrió la mezcla de reacción y se añadió metanol dando como resultado la precipitación del producto como un sólido blanco. (Rendimiento = 400 mg, 34 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,33 (s.a., 1H), 7,94 - 7,71 (m, 4H), 3,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,09 (m, 2H); CL-EM: *m/z* = 274,2 (M+H)⁺

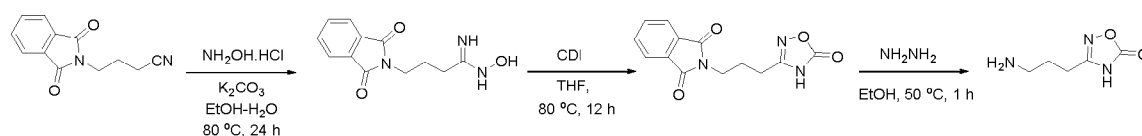
15

Etapa 2: 1-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona:

- Se sintetizó a partir de 2-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 3 del producto intermedio 2. (Rendimiento = 66 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,89 - 3,83 (m, 2H), 2,68 - 2,63 (m, 2H), 1,89 - 1,82 (m, 2H).

20

Síntesis de 3-(3-aminopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (producto intermedio 8)



25

Etapa 1: síntesis de 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-hidroxibutanimidamida:

- Se disolvió 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butanonitrilo (sintetizado como en el J. of Organometallic Chemistry, 620(1-2):94-105; 2001) (4,5 g, 21,01 mmol) en una mezcla de 50 ml de EtOH y 10 ml de agua. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (3,65 g, 52,5 mmol) y K₂CO₃ (4,35 g, 31,5 mmol) y se calentó la reacción durante 24 h a 80°C, tras lo cual se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante columna. (Rendimiento = 600 mg, 12 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 4H), 5,36 (s.a., 2H), 3,58 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H); CL-EM: *m/z* = 248,33 (M+H)⁺

30

Etapa 2: 2-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona:

- A una disolución de 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-hidroxibutanimidamida (520 mg, 2,10 mmol) en 20 ml de THF, se le añadió CDI (443 mg, 2,73 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, se concentraron los compuestos volátiles y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto, que era lo suficientemente puro para la siguiente etapa. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 - 7,81 (m, 4H), 7,78 (s.a., 1H), 3,63 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 1,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); CL-EM: *m/z* = 274,21 (M+H)⁺

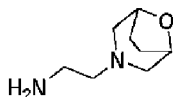
40

Etapa 3: 3-(3-aminopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona:

- Se sintetizó a partir de 2-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 2, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 3 del producto intermedio 2. (Rendimiento = 40 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,83 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

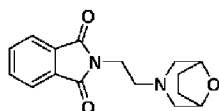
45

Síntesis de 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etan-1-amina (producto intermedio 9)



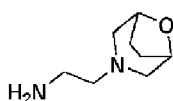
Etapa 1: 2-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona:

55



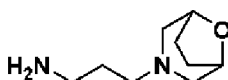
Se añadieron 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona (3 g, 11,81 mmol) (Org. Biomol. Chem., 9(12):4498-4506; 2011), KI (0,39 g, 2,36 mmol) y K_2CO_3 (3,26 g, 23,61 mmol) a una disolución de clorhidrato de (1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (1,77 g, 11,81 mmol) en 30 ml de DMF a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 12 h tras lo cual se extinguió la reacción mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna. (Rendimiento = 2,5 g, 74 %). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,41 - 2,23 (m, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 4H); CL-EM: m/z = 287,34 (M+H)⁺

Etapa 2: 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etan-1-amina:



A una disolución de 2-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (1,5 g, 5,24 mmol) en 30 ml de etanol se le añadió hidrazina (1,64 ml, 52,4 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h. Se separó el sólido blanco precipitado por filtración y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a vacío y se resuspendió en acetato de etilo y se filtró de nuevo para eliminar trazas de subproducto de ftalimida. Tras concentrarse, el filtrado dio el producto como un aceite amarillo viscoso. (Rendimiento = 0,82 g, 73 %). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,37 - 4,18 (m, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 6,5, 5,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H); CG-EM: m/z = 156,18 (M⁺)

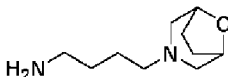
Síntesis de 3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propan-1-amina (producto intermedio 10)



Etapa 1: 2-(3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de clorhidrato de (1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (*Chem. Eur. J.*, 2014, 20(6):1530-1538) siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 2H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 2,37 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 6H); CL-EM: m/z = 301,34 (M+H)⁺

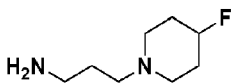
Etapa 2: 3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propan-1-amina: se sintetizó a partir de 2-(3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,33 - 4,23 (m, 2H), 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,36 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 5H), 1,59 (p, J = 6,8 Hz, 2H); CG-EM: m/z = 170,22 (M+)

Síntesis de 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)butan-1-amina (producto intermedio 11)



Etapa 1: 2-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)butil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de clorhidrato de (1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano y 2-(4-bromobutil)isoindolin-1,3-diona (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2016, 7(3):245-249) siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H), 4,39 - 4,21 (m, 2H), 3,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,43 - 2,21 (m, 3H), 2,00 - 1,80 (m, 3H), 1,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 4H), 1,58 - 1,40 (m, 2H); CL-EM: m/z = 315,40 (M+H)⁺

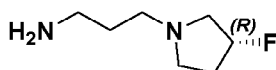
Etapa 2: 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)butan-1-amina: se sintetizó a partir de 2-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)butil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,26 (dd, J = 4,6, 2,3 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 4H), 1,86 - 1,80 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H); CL-EM: m/z = 185,51 (M+H)⁺

Síntesis de 3-(4-fluoropiperidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 12)

5 Etapa 1: 2-(3-(4-fluoropiperidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de clorhidrato de 4-fluoropiperidina y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 4,69 - 4,44 (m, 1H), 3,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63 - 2,48 (m, 2H), 2,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,89 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 4H). CL-EM: m/z = 290,59 (M+H)⁺

10 Etapa 2: 3-(4-fluoropiperidin-1-il)propan-1-amina: se sintetizó a partir de 2-(3-(4-fluoropiperidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,69 (dt, J = 50,5, 4,4 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,47 - 2,29 (m, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 4H). CL-EM: m/z = 160,28 (M+H)⁺

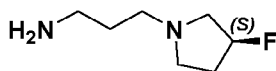
15 **Síntesis de (R)-3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 13)**



20 Etapa 1: (R)-2-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 3,78 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,89 - 2,64 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,40 (td, J = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H); CL-EM: m/z = 277,2 (M+H)⁺

25 Etapa 2: (R)-3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina: se sintetizó a partir de (R)-2-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,15 - 5,06 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,69 (dq, J = 8,1, 6,8 Hz, 2H); CL-EM: m/z = 147,3 (M+H)⁺

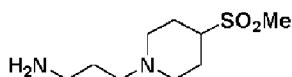
30 **Síntesis de (S)-3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 14)**



35 Etapa 1: (S)-2-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 3,78 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,89 - 2,64 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H); CL-EM: m/z = 277,2 (M+H)⁺

40 Etapa 2: (S)-3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina: se sintetizó a partir de (S)-2-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,15 - 5,06 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 2H); CL-EM: m/z = 147,3 (M+H)⁺

45 **Síntesis de 3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 15)**



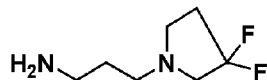
50 Etapa 1: 2-(3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de clorhidrato de 4-(metilsulfonyl)piperidina y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 - 7,82 (m, 4H), 4,11 - 3,95 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 5H), 2,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,93 - 1,66 (m, 6H), 1,36 - 1,07 (m, 2H); CL-EM: m/z = 351,34 (M+H)⁺

55 Etapa 2: 3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)propan-1-amina: se sintetizó a partir de 2-(3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del

producto intermedio 9. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,05 - 2,86 (m, 6H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,09 - 1,82 (m, 4H), 1,63 - 1,44 (m, 4H); CL-EM: $m/z = 221,45$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Síntesis de 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 16)

5

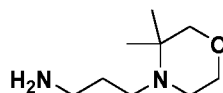


Etapa 1: 2-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,16 (dq, $J = 14,7, 7,2$ Hz, 2H), 1,88 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H); CL-EM: $m/z = 295,21$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Etapa 2: 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina: se sintetizó a partir de 2-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,91 (t, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 4H), 2,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H).

Síntesis de 3-(3,3-dimetilmorfolino)propan-1-amina (producto intermedio 17)

20

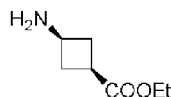


Etapa 1: 2-(3-(3,3-dimetilmorfolino)propil)isoindolin-1,3-diona: se sintetizó a partir de 3,3-dimetilmorfolina (*Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 17:3156-3164) y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 1 del producto intermedio 9. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,77 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,57 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,01 (s, 6H); CL-EM: $m/z = 303,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Etapa 2: 3-(3,3-dimetilmorfolino)propan-1-amina: se sintetizó a partir de 2-(3-(3,3-dimetilmorfolino)propil)isoindolin-1,3-diona obtenida en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,77 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,57 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,01 (s, 6H); CL-EM: $m/z = 172,95$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Síntesis de (1S,3S)-3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo (producto intermedio 18)

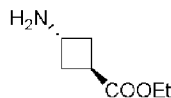
35



Se sintetizó a partir de (1R,3R)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento notificado en el documento WO2016/115090A1. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,47 - 3,29 (m, 1H), 2,67 (tdd, $J = 9,4, 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 4H).

Síntesis de (1R,3R)-3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo (producto intermedio 19)

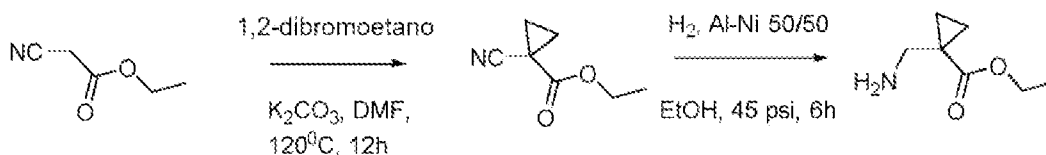
45



Se sintetizó a partir de (1S,3S)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento notificado en el documento WO2016/115090A1. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,58 (dtd, $J = 7,9, 6,9, 5,8$ Hz, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,10 (tdd, $J = 9,8, 6,9, 2,7$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Síntesis de 1-cianociclopropano-1-carboxilato de etilo (producto intermedio 20)

50



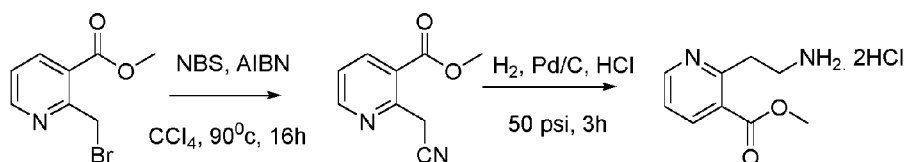
Etapa 1: síntesis de 1-cianociclopropano-1-carboxilato de etilo:

Se disolvió 1,2-dibromoetano (19,93 g, 106 mmol) en DMF (30 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 2-cianoacetato de etilo (10 g, 88 mmol), K₂CO₃ (61,1 g, 442 mmol) y se agitó la suspensión amarilla resultante durante 12 h a 120°C. Se extrajo la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar material bruto. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (dd, *J* = 3,8, 3,1 Hz, 2H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: síntesis de 1-(aminometil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo:

A una disolución de 1-cianociclopropano-1-carboxilato de etilo (1,0 g, 7,19 mmol) en etanol (volumen: 50 ml) se le añadió catalizador de aluminio-níquel, aleación de tipo Raney, polvo de Al-Ni 50/50 (0,630 g, 7,19 mmol) (lavado mediante etanol varias veces) y se agitó bajo presión de H₂ (45 psi) en un agitador Parr durante 6 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se usó como tal. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,06 (dq, *J* = 12,1, 7,1 Hz, 2H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 1,18 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (h, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,04 (q, *J* = 3,8 Hz, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 1H), 0,81 (q, *J* = 3,8 Hz, 1H); CL-EM: *m/z* = 144,2 (M+H)⁺

Síntesis de diclorhidrato de metilo 2-(2-aminoetil)nicotinato de metilo (producto intermedio 21)



Etapa 1: 2-(bromometil)nicotinato de metilo:

Se agitó una disolución con agitación de 2-metilnicotinato de metilo (4,5 g, 29,8 mmol), NBS (6,36 g, 35,7 mmol), AIBN (0,49 g, 2,98 mmol) en 50 ml de tetracloruro de carbono a 90°C durante 16 h bajo nitrógeno. Una vez enfriada, se diluyó la mezcla de reacción con 25 ml de agua y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando el 18-20 % de acetato de etilo en hexano para dar el producto deseado como 2-(bromometil)nicotinato de metilo. (Rendimiento = 3,2 g, 47 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,73 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

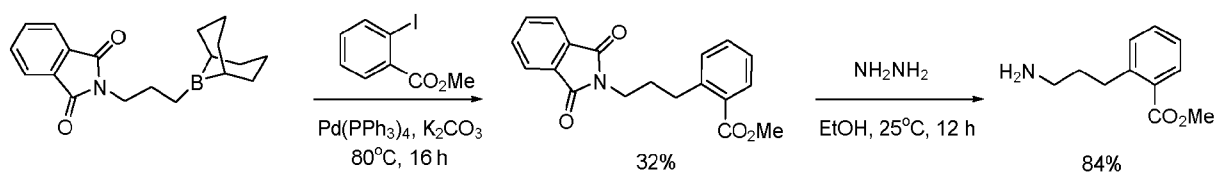
Etapa 2: 2-(cianometil)nicotinato de metilo:

A una disolución con agitación de 2-(bromometil)nicotinato de metilo (3,0 g, 13,04 mmol) en 50 ml de acetonitrilo enfriada hasta 0-5°C, se le añadieron TBAF (5,11 g, 19,56 mmol) y TMS-CN (2,59 g, 26,1 mmol) y se agitó a 25-30°C durante 16 h bajo nitrógeno. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con 25 ml de agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando el 20-40 % de acetato de etilo en hexano para dar el 2-(cianometil)nicotinato de metilo deseado. (Rendimiento = 1,6 g, 70 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,78 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

Etapa 3: diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)nicotinato de metilo:

En un reactor de agitador Parr, a la disolución con agitación de 2-(cianometil)nicotinato de metilo (0,50 g, 2,84 mmol) en metanol:DCM (volumen: 30 ml, razón: 3:1), se le añadieron Pd/C (0,302 g, 0,284 mmol) y HCl (0,35 ml, 4,26 mmol) y se agitó la reacción bajo presión de hidrógeno de 50 psi durante 3 h en un agitador Parr. Se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho de Celite con exceso de MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener clorhidrato de 2-(2-aminoetil)nicotinato de metilo. (Rendimiento = 0,5 g, 81 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 - 8,71 (m, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 3H).

Síntesis de 2-(3-aminopropil)benzoato de metilo (producto intermedio 22)



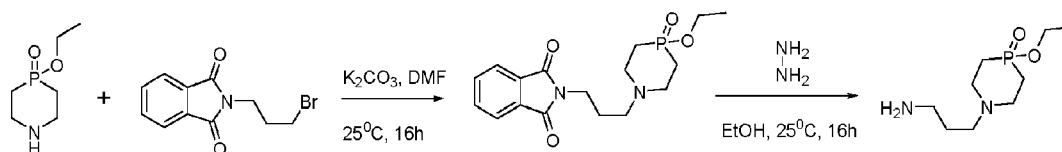
Etapa 1: síntesis de 2-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)benzoato de metilo:

- 5 Se disolvió 2-yodobenzoato de metilo (3,00 g, 11,45 mmol) en 20 ml de DMF y se desgasificó la disolución haciendo pasar nitrógeno. Se añadió a la misma una disolución de 2-(3-(9-borabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)propil)isoindolin-1,3-diona (3,54 g, 11,45 mmol) (sintetizada como en *Angewandte Chemie, International Edition*, 46(40), 7671-7673; 2007) en 30 ml de THF, seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,66 g, 0,57 mmol) y una disolución desgasificada de K_2CO_3 3 M en 15 ml de agua. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h tras lo cual se diluyó con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se purificó el producto bruto sobre columna. (Rendimiento = 1,2 g, 32 %). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,42 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H); CL-EM: m/z = 323,84 (M+H)⁺

15 Etapa 2: síntesis de 2-(3-aminopropil)benzoato de metilo:

- Se sintetizó a partir de 2-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)benzoato de metilo obtenido en la etapa 1, siguiendo un procedimiento análogo descrito en la etapa 2 del producto intermedio 9. (Rendimiento = 150 mg, 84 %). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,78 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H); CG-EM: m/z = 193,14 (M)⁺

Síntesis de 2-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (producto intermedio 23)



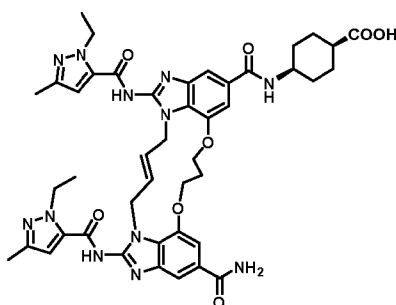
25 Etapa 1: síntesis de 2-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona:

- A una disolución de 4-óxido de 4-etoxi-1,4-azafosfinano (1,50 g, 9,19 mmol) (preparado según procedimiento notificado en el documento WO 2008090570) en 25 ml de DMF se le añadieron carbonato de potasio (3,18 g, 22,98 mmol) y 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (3,20 g, 11,95 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 16 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF. Tras completarse la conversión, se concentró la mezcla de reacción para retirar DMF y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando el 0-5 % de metanol en DCM para obtener 2-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona. (Rendimiento = 2,1 g, 65 %). CL-EM: 351,2 (M+H)⁺

35 Etapa 2: síntesis de 4-óxido de 1-(3-aminopropil)-4-etoxi-1,4-azafosfinano:

- A una disolución de 2-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (2,100 g, 5,99 mmol) en 30 ml de etanol se le añadió monohidrato de hidrazina (1,78 ml, 36,0 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 16 h. Se filtró el sólido obtenido a través de un embudo Buchner y se concentró el filtrado para obtener 4-óxido de 1-(3-aminopropil)-4-etoxi-1,4-azafosfinano (1,1 g, 4,99 mmol, rendimiento del 83 %). CL-EM: m/z = 221,4 (M+H)⁺

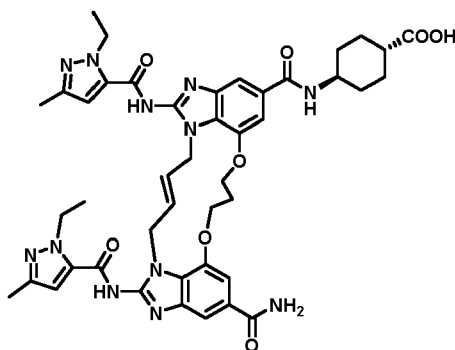
45 **Ejemplo 1: ácido (1S,4S)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 1)**



Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (0,25 g, 0,33 mmol) y clorhidrato de (1s,4s)-4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo (0,08 g, 0,42 mmol) en 10 ml de DMF. Se añadieron TBTU (0,17 g, 0,53 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,00 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a la misma dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se usó el producto bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $m/z = 889,19 (M+H)^+$

Después se sometió el éster metílico (0,12 g, 0,14 mmol) a hidrólisis de éster mediante disolución en 25 ml de una mezcla de THF-MeOH-H₂O (2:2:1) seguido por la adición de LiOH (34 mg, 0,81 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentraron los compuestos volátiles seguido por la adición de HCl 2 N dando como resultado la precipitación del producto ácido. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto final como un sólido blanco. (Rendimiento = 30 mg, 25 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,29 - 8,16 (m, 2H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 - 5,46 (m, 2H), 4,88 (s.a., 4H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,48 - 4,37 (m, 4H), 4,21 - 4,00 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 8H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 4H), 1,26 (m, 6H); CL-EM: $m/z = 875,06 (M+H)^+$; pureza mediante HPLC: 98,19 %

Ejemplo 2: sal de sodio del ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 2)



Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y clorhidrato de (1R,4R)-4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 1.

Alternativamente, también se realizó el acoplamiento usando diferentes agentes de acoplamiento siguiendo el procedimiento mencionado a continuación.

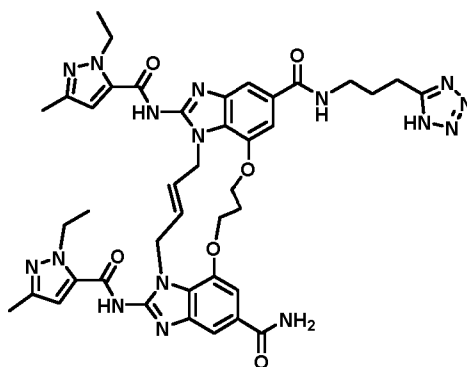
Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (19 g, 25,3 mmol) y clorhidrato de (1R,4R)-4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo (6,38 g, 32,9 mmol) en 150 ml de DMSO. Se añadieron HOBt (11,64 g, 76 mmol) y EDC (19,43 g, 101 mmol) a la mezcla seguido por DIPEA (31,0 ml, 177 mmol) y se agitó la reacción a T. A. durante 18 h. Tras completarse la reacción tal como se monitorizó mediante CL-EM, se vertió la mezcla en agua con agitación dando como resultado la precipitación del producto bruto como un sólido que se lavó con acetonitrilo seguido por dietil éter y se secó. Se purificó el producto bruto en columna para eliminar impurezas polares seguido por tratamiento con disolvente tras suspensión en 1 l de THF-MeOH (1:1) y calentamiento hasta 70°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtró el sólido para obtener el producto purificado. (Rendimiento = 15 g, 67 %).

Después se sometió el éster metílico (15 g, 16,87 mmol) a hidrólisis de éster mediante disolución en 325 ml de una mezcla de THF-MeOH-H₂O (2:2:1) seguido por la adición de LiOH (5,67 g, 135 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentraron los compuestos volátiles seguido por la adición de HCl 2 N dando como resultado la precipitación del producto ácido. Se filtró el precipitado y se lavó con agua para obtener el producto final como un sólido blanco. (Rendimiento = 13 g, 88 %).

Después se convirtió el ácido (11,7 g, 13,37 mmol) en su sal de sodio mediante suspensión del mismo en 300 ml de metanol y añadiendo bicarbonato de sodio (1,11 g, 13,24 mmol) disuelto en 60 ml de agua. Se agitó la mezcla heterogénea a T. A. durante 1 h, tiempo en el cual se había aclarado la suspensión para dar una disolución lechosa. Se concentraron los compuestos volátiles y se liofilizó el residuo para obtener la sal de sodio del compuesto del título. (Rendimiento = 11 g, 92 %).

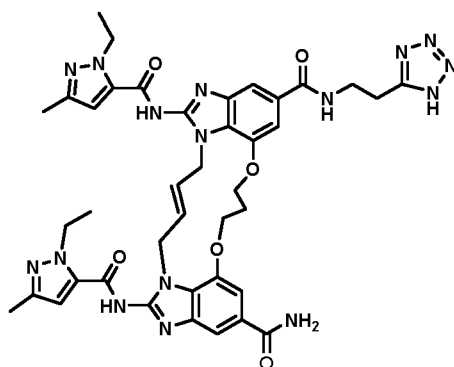
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s.a., 1H), 7,94 (s.a., 1H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s.a., 1H), 6,48 (s, 2H), 5,56 - 5,38 (m, 2H), 4,88 (s.a., 4H), 4,53 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 4,43 - 4,36 (m, 4H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 4H), 1,43 - 1,32 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: *m/z* = 875,18 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,02 %

Ejemplo 3: sal de sodio de (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 3)



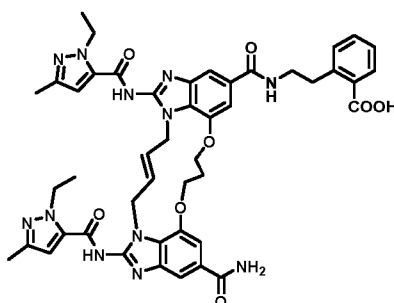
Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (0,35 g, 0,47 mmol) y 3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina (sintetizada como en *Synth. Commun.*, 2000, 30(9), 1587-1591) (0,16 g, 1,35 mmol) en 10 ml de DMF. Se añadieron TBTU (0,22 g, 0,7 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,86 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a la misma dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se purificó el producto bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto puro como un sólido blanquecino. Después se convirtió el compuesto aislado en su sal de sodio tal como se expuso en el ejemplo 2. (Rendimiento = 72 mg, 19 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s.a., 1H), 9,04 (s.a., 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,36 (s.a., 1H), 6,54 (s, 2H), 5,58 - 5,34 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,57 - 4,50 (m, 6H), 4,46 - 4,39 (m, 2H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H); CL-EM: *m/z* = 858,93 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,74 %

Ejemplo 4: (E)-N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 4)



Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (0,35 g, 0,47 mmol) y 2-(1H-tetrazol-5-il)etan-1-amina (0,16 g, 1,4 mmol) (producto intermedio 2) en 10 ml de DMF. Se añadieron TBTU (0,22 g, 0,7 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,86 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a la misma dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se purificó el producto bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto puro como un sólido blanquecino. (Rendimiento = 35 mg, 9 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s.a., 2H), 8,67 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,53 (m, 4H), 4,42 (q, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,65 (q, *J* = 6,7 Hz, 3H), 3,17 - 3,14 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,29 - 1,23 (m, 6H); CL-EM: *m/z* = 845,05 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,78 %

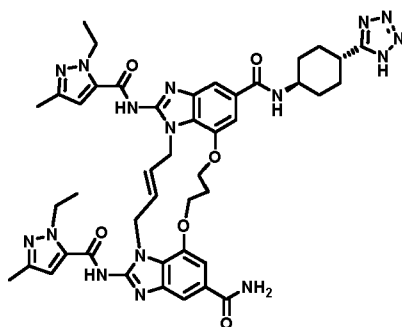
Ejemplo 5: sal de sodio del ácido (E)-2-(2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)etil)benzoico (compuesto 5)



Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (4,2 g, 5,60 mmol) y clorhidrato de 2-(2-aminoetil)benzoato de metilo (sintetizado tal como se notifica en *Angewandte Chemie, International Edition*, 56(43), 13351-13355; 2017) (1,81 g, 8,40 mmol) en 20 ml de DMF. Se añadieron TBTU (5,40 g, 16,80 mmol) seguido por diisopropiletilamina (3,91 ml, 22,41 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a la misma dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se purificó el producto bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto intermedio de éster metílico. (Rendimiento = 1,1 g, 22 %). CL-EM: *m/z* = 911,06 (M+H)⁺

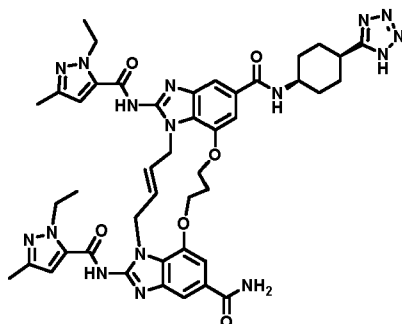
Después se sometió el éster metílico (1,05 g, 1,15 mmol) a hidrólisis de éster mediante disolución en 45 ml de una mezcla de THF-MeOH-H₂O (3:3:1) seguido por la adición de LiOH (0,193 g, 8,07 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentraron los compuestos volátiles seguido por la adición de HCl 2 N dando como resultado la precipitación del producto ácido. Se filtró el precipitado y se lavó con agua para obtener el producto final como un sólido blanco (0,99 g, 96 %) y se convirtió en su sal de sodio siguiendo el procedimiento tal como se expuso en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (s.a., 2H), 11,45 (s.a., 1H), 8,32 (s.a., 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,31 (s.a., 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,50 (s.a., 2H), 4,87 (s.a., 4H), 4,56 - 4,42 (m, 8H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,36 - 2,33 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,26 (t, *J* = 7,7 Hz, 6H); CL-EM: *m/z* = 897,06 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,04 %

Ejemplo 6: sal de sodio de (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-yl)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 6)



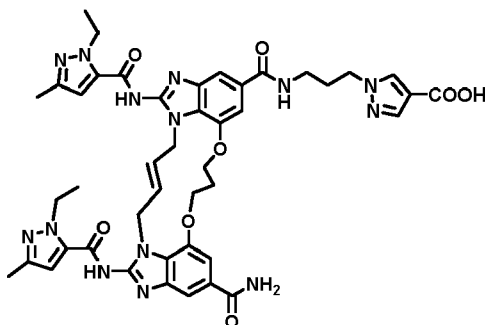
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y trifluoroacetato de (1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-yl)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 3a) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 1 y se convirtió en su sal de sodio siguiendo el procedimiento tal como se expuso en el ejemplo 2. (Rendimiento = 60 mg, 14 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s.a., 2H), 8,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 2H), 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 4,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 2,98 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,70 - 1,52 (m, 4H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: *m/z* = 899,9 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,22 %

Ejemplo 7: (E)-N-((1S,4S)-4-(1H-tetrazol-5-yl)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 7)



Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y trifluoroacetato de (1S,4S)-4-(1H-tetrazol-5-yl)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 4) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 1. (Rendimiento = 15 mg, 8 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s.a., 2H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,00 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,54 (s, 2H), 5,47 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 4,41 (dt, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 4H), 4,05 - 3,88 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 6H); CL-EM: *m/z* = 899,19 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 98,38 %

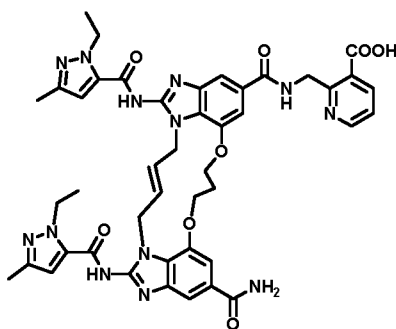
Ejemplo 8: sal de sodio del ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 8)



Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 5) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 1 y se convirtió en su sal de sodio siguiendo el procedimiento tal como se expuso en el ejemplo 2. (Rendimiento = 650 mg, 11 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

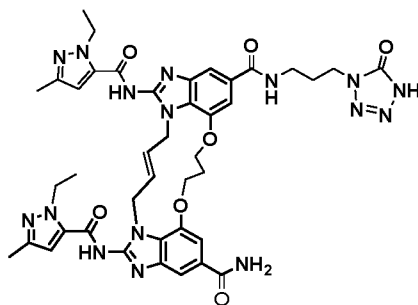
12,85 (s.a., 2H), 8,55 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,43 (q, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,22 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 901,19$ (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,36 %

Ejemplo 9: ácido (E)-2-((4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)metilnicotínico (compuesto 9)



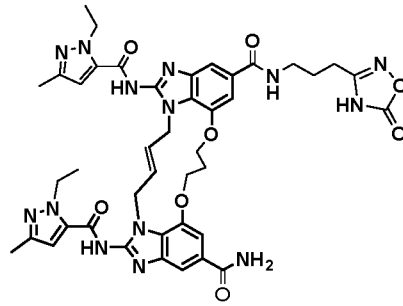
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y clorhidrato de 2-(aminometil)nicotinato de metilo (producto intermedio 6) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 1. (Rendimiento = 12 mg, 5,2 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,92 (d, $J = 18,5$ Hz, 6H), 4,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H), 4,44 (s, 4H), 2,33 - 2,28 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,28 - 1,20 (m, 6H). CL-EM: $m/z = 883,93$ (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,04 %

Ejemplo 10: (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 10)



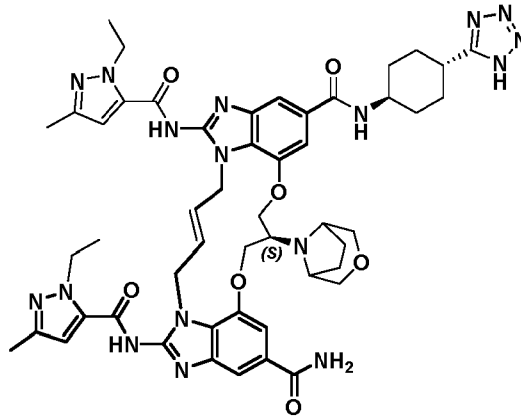
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 1-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (producto intermedio 7) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 1. (Rendimiento = 16 mg, 8 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s.a., 2H), 8,62 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,43 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,99 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 875,06$ (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,70 %

Ejemplo 11: (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 11)

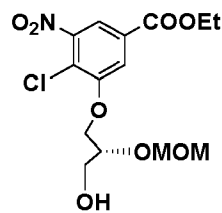


Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(3-aminopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (producto intermedio 8) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 1. (Rendimiento = 12 mg, 7 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s.a., 2H), 8,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,54 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 4,44 (s.a., 4H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: *m/z* = 875,06 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 97,09 %

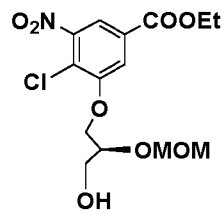
Ejemplo 12: sal de sodio de (8*S*,*E*)-N4-((1*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7*H*-6,10-dioxa-2,14,15*a*,19*a*-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 12)**



Etapas 1: síntesis de 4-cloro-3-(3-hidroxi-2-(metoximetoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de etilo



y



A una disolución enfriada de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo (50 g, 204 mmol), 2-(metoximetoxi)propano-1,3-diol (55,4 g, 407 mmol), trifetilfosfina (107 g, 407 mmol) en THF (400 ml) se le añadió DIAD (79 ml, 407 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se concentró a presión reducida para obtener material bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para obtener el producto deseado como mezcla de enantiómeros. Además, se separaron

ES 2 989 915 T3

los enantiómeros mediante HPLC preparativa quiral como pico 1 (TR: 6,47) y pico 2 (TR: 7,22) usando Chiral Pak IG 30X250 mm 5 μ .

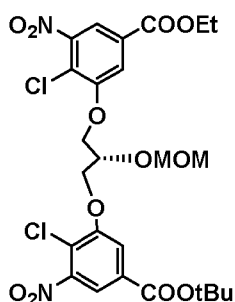
Pico 1: 4-cloro-3-(3-hidroxi-2-(metoximetoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de etilo (enantiómero 1, 15,5 g, 36,9 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 2H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,93 (dd, $J = 12,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 12,0, 5,4$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); CL-EM: m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Pico 2: 4-cloro-3-(3-hidroxi-2-(metoximetoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de etilo (enantiómero 2, 12,6 g, 29,5 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 2H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,93 (dd, $J = 12,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 12,0, 5,4$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); CL-EM: m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$

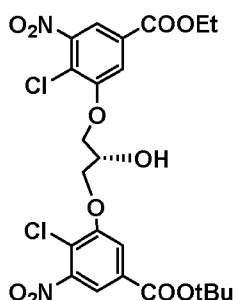
Etapa 2: síntesis de 4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-(metoximetoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo



A una disolución enfriada de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de terc-butilo (7,52 g, 27,5 mmol), 4-cloro-3-(3-hidroxi-2-(metoximetoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de etilo (enantiómero 1 de la etapa 1, 10,0 g, 27,5 mmol), trifetilfosfina (10,82 g, 41,2 mmol) en THF (200 ml) se le añadió DIAD (10,69 ml, 55,0 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se concentró a presión reducida para obtener material bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto deseado (8,89 g, rendimiento: 70,2 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,49 (dd, $J = 10,4, 5,6$ Hz, 2H), 4,43 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 3: síntesis de (S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-hidroxipropoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo



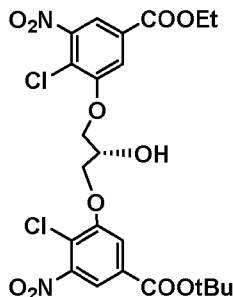
A una disolución enfriada de 4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-(metoximetoxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo (etapa 2, 12 g, 19,37 mmol), se le añadieron tetrabromuro de carbono (1,285 g, 3,87 mmol), trifetilfosfina (1,016 g, 3,87 mmol) en dicloroetano (200 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 4 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto deseado (7,99 g, rendimiento: 72,4 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 6H), 1,63 (s, 9H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Confirmación de la estereoquímica absoluta para (S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-hidroxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo mediante su síntesis a partir de (S)-oxiran-2-ilmetanol:

Síntesis de (S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-hidroxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo

5



A una disolución enfriada de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo (2,0 g, 8,14 mmol), (S)-oxiran-2-ilmetanol (0,603 g, 8,14 mmol), trifenilfosfina (4,27 g, 16,29 mmol) en THF (150 ml) se le añadió DIAD (3,17 ml, 16,29 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a 25°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se concentró para obtener material bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para obtener (R)-4-cloro-3-nitro-5-(oxiran-2-ilmetoxi)benzoato de etilo (1,4 g, rendimiento: 57 %).

10

15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,07 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 11,2, 2,6$ Hz, 1H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,16 (dd, $J = 11,2, 5,6$ Hz, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 2,99 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 4,8, 2,6$ Hz, 1H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

A una disolución de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de terc-butilo (1,524 g, 5,57 mmol), se le añadieron (R)-4-cloro-3-nitro-5-(oxiran-2-ilmetoxi)benzoato de etilo (1,4 g, 4,64 mmol), 2,6-lutidina (1,622 ml, 13,92 mmol) en 100 ml de IPA y se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 12 h en un tubo sellado. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se concentró a presión reducida para obtener material bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-hidroxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo (2,2 g, rendimiento: 75 %).

20

25

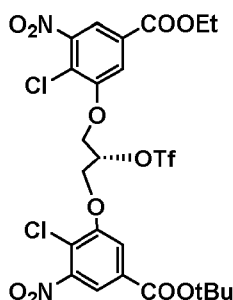
Se confirmó la estereoquímica absoluta del producto de la etapa 3 realizando HPLC quiral con este producto ((S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-hidroxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo), dado que para ambos productos el TR en HPLC quiral (Chiral Pak IG 30X250 mm 5 μ) era el mismo (TR: 9,99) mientras que el TR de su enantiómero (R) era de 11,13.

30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 6H), 1,63 (s, 9H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 4: síntesis de (S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo

35

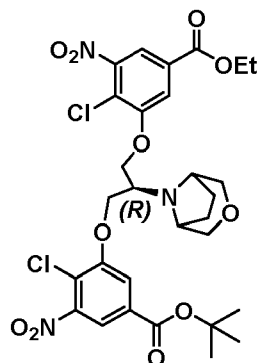


A una disolución enfriada de (S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-hidroxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo (etapa 3, 8,0 g, 13,90 mmol), 2,6-lutidina (5,96 g, 55,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió anhídrido triflico (7,85 g, 27,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 4 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se diluyó con diclorometano, se extinguió con HCl 1 N, se separaron ambas fases, se lavó la fase orgánica con agua y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (9,8 g, rendimiento: 98 %).

40

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,15 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,63 (q, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

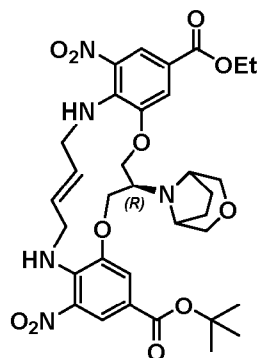
- 5 Etapa 5: síntesis de 3-((2R)-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzoato de terc-butilo



- 10 A una disolución enfriada de clorhidrato de (1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (4,15 g, 27,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadió trietilamina (7,72 ml, 55,4 mmol) y se agitó durante 30 min a 0°C y después se añadió (S)-4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)propoxi)-5-nitrobenzoato de terc-butilo (etapa 4, 9,8 g, 13,85 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado (6,5 g, rendimiento: 70,6 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,07 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,44 (q, $J = 7,2$ Hz, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,61 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,62 (s, 9H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); CL-EM: m/z 669,97[M+H] $^+$

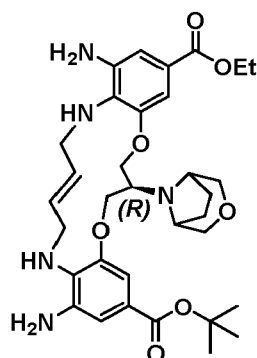
- 20 Etapa 6: síntesis de (7R,E)-1,13-diamino-7-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo



- 25 A una disolución de 3-((2R)-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-(2-cloro-5-(etoxicarbonil)-3-nitrofenoxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzoato de terc-butilo (etapa 5, 6,5 g, 9,69 mmol) en etanol (80 ml) en un tubo sellado se le añadió diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina (2,159 g, 13,57 mmol) y DIPEA (13,55 ml, 78 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 105°C durante 24 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, tras completarse, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener material bruto como producto deseado (5,96 g, rendimiento: 89,8 %).

- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,37 (q, $J = 6,1$, 5,5 Hz, 4H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 5H), 4,18 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,77 (dd, $J = 9,8$, 5,5 Hz, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 1,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); CL-EM: m/z 684,27 [M+H] $^+$

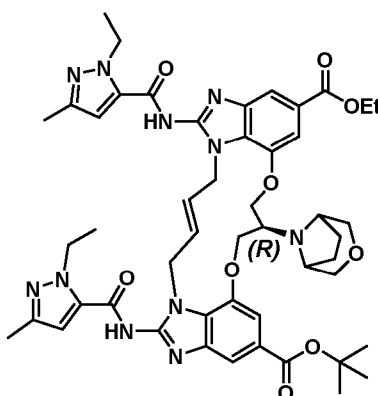
- 40 Etapa 7: síntesis de (7R,E)-1,13-diamino-7-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo



5 A una suspensión con agitación de (7R,E)-1,13-diamino-7-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclo-pentadecín-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo (etapa 6, 6,0 g, 8,78 mmol) en THF (75 ml) y etanol (75 ml) se le añadió ditionito de sodio (15,28 g, 88 mmol) (disolución en 50 ml de agua) a 0°C. Se añadió hidróxido de amonio (27,3 ml, 176 mmol) a la misma temperatura. Se calentó la mezcla de reacción hasta 25°C y se agitó durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM. Se separó el sólido por filtración y se eliminaron los disolventes orgánicos a partir de las aguas madres a vacío. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con el 10 % de metanol en acetato de etilo (3 veces). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró para obtener residuo bruto. Se lavó el sólido en éter para obtener compuesto del título (5,1 g, rendimiento: 93,2 %).

CL-EM: m/z 624,09 [M+H]⁺

15 Etapa 8: síntesis de (8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclo-pentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de 12-(terc-butilo) y 4-etilo

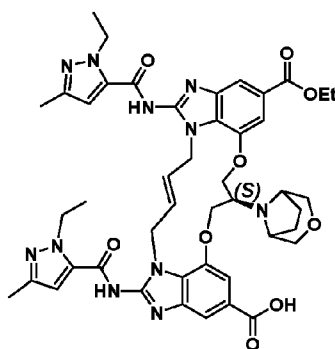


20 A una disolución con agitación de (7R,E)-1,13-diamino-7-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclo-pentadecín-3,11-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) y 11-etilo (etapa 7, 5,1 g, 8,18 mmol) en DMF (volumen: 50 ml), se le añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (2,87 g, 14,72 mmol) en 1 ml de DMF a 0°C y se agitó durante 30 min seguido por adición de EDC (6,27 g, 32,7 mmol) y trietilamina (9,12 ml, 65,4 mmol) a 0°C y se agitó durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM. Tras completarse, se concentró la mezcla a presión reducida, se añadió agua, se filtró el sólido y se secó para obtener material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna empleando metanol en diclorometano como eluyente para proporcionar el producto deseado (4,0 g, rendimiento: 52,8 %).

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,87 - 4,75 (m, 2H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 4,37 - 4,30 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,70 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,82 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (m, 6H).

35 CL-EM: m/z 946,32 [M+H]⁺

40 Etapa 9: síntesis de ácido (8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-(etoxicarbonil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclo-pentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico

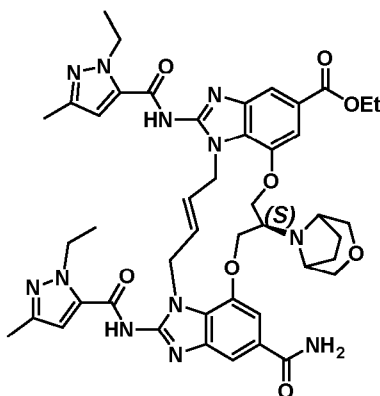


A una disolución con agitación de (8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de 12-(terc-butilo) y 4-etilo (etapa 8, 4,0 g, 4,23 mmol) en DCM (40 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (13,03 ml, 169 mmol) a 25°C y se agitó durante 4 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM. Tras completarse, se concentró la mezcla a presión reducida y se lavó con dietil éter, se secó para obtener material bruto que se envió para transformación adicional (3,75 g, rendimiento: 99 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s, 2H), 10,40-10,25 (s.a., 1H), 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,02 - 4,92 (m, 4H), 4,88-4,76 (m, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,6 Hz, 6H), 4,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,18 (q, *J* = 7,5, 7,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

CL-EM: *m/z* 890,06 [M+H]⁺

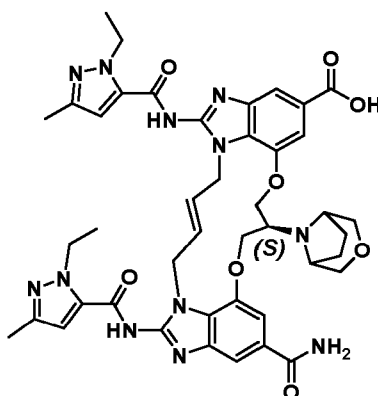
Etapa 10: síntesis de (8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxilato de etilo



Se disolvió ácido (8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-4-(etoxicarbonil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico (etapa 9, 3,75 g, 4,21 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron TBTU (1,764 g, 5,48 mmol) y DIPEA (3,68 ml, 21,07 mmol) al mismo. Se añadió cloruro de amonio (7,89 g, 147 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y después se añadió agua, se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener el producto deseado (3,70 g, rendimiento: 98 %).

CL-EM: *m/z* 889,06 [M+H]⁺

Etapa 11: síntesis de ácido (8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico

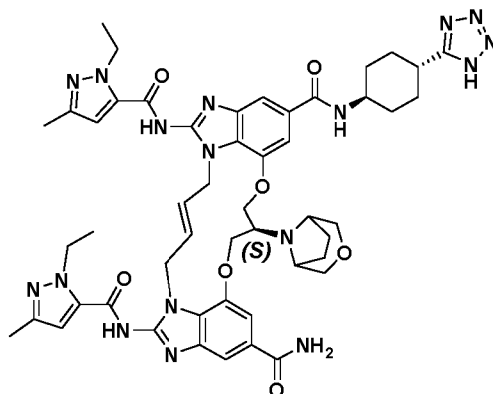


A la disolución con agitación de (8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxilato de etilo (etapa 10, 3,70 g, 4,16 mmol) en etanol (40 ml) y THF (40 ml) se le añadió disolución de hidróxido de litio hidratado (1,746 g, 41,6 mmol) en agua (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a 50°C. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM, se concentró la reacción a presión reducida y se añadió agua, se ajustó el pH a ácido usando HCl 1 N, precipita un sólido que se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 94,8 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 - 12,81 (m, 2H), 11,73 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,12 - 4,77 (m, 6H), 4,50 (m, 7H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 3,85 - 3,55 (m, 5H), 2,33 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

CL-EM: *m/z* 861,05 [M+H]⁺

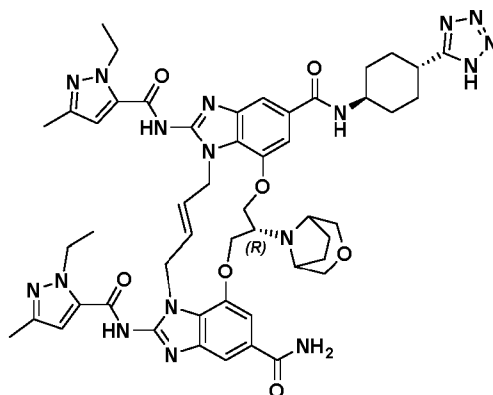
Etapa 12: síntesis de sal de sodio de (8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 12)



Se disolvió ácido (8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (etapa 11, 600 mg, 0,697 mmol) en DMSO (10 ml), se añadieron EDC (401 mg, 2,091 mmol) y DIPEA (0,609 ml, 3,48 mmol), clorhidrato de (1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 3b) (284 mg, 1,394 mmol) al mismo. Se añadió HOBT (320 mg, 2,091 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se concentró la mezcla de reacción para retirar DIPEA y después se añadió agua, se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener producto bruto. Se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Después se convirtió el producto aislado en su sal de sodio tal como se expuso en el ejemplo 2 (0,14 g, rendimiento: 19,8 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,99 (d, *J* = 16,9 Hz, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,97 (m, 5H), 1,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,25 (m, 6H); CL-EM: *m/z* 1010,21 [M+H]⁺; pureza mediante HPLC: 99,89 %

Ejemplo 13: sal de sodio de (8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 13)



5

Se sintetizó a partir del producto de la etapa 1 del ejemplo 12 (enantiómero 2) y clorhidrato de (1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 3b) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 12.

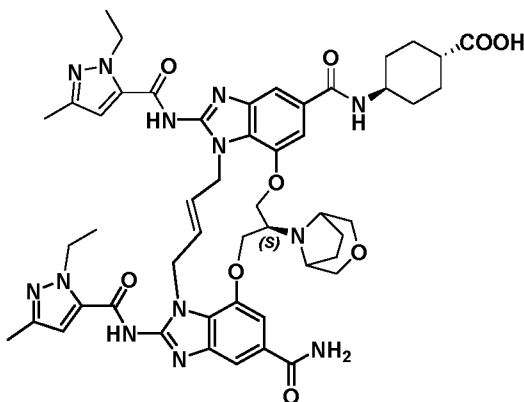
10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,99 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,69 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,54 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,97 (m, 5H), 1,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,25 (m, 6H); CL-EM: m/z 1010,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza mediante HPLC: 99,81 %

15

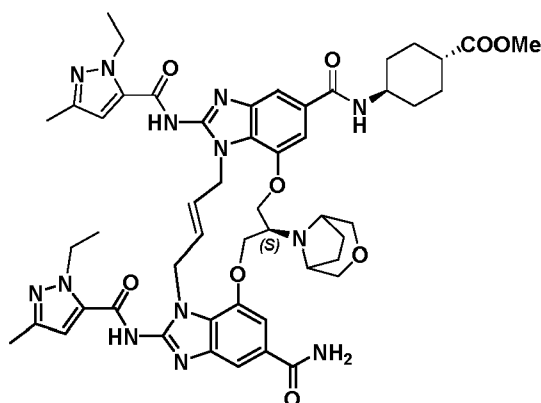
Ejemplo 14: sal de sodio del ácido (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoi-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 14)

20



Etapa 1: síntesis de (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoi-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

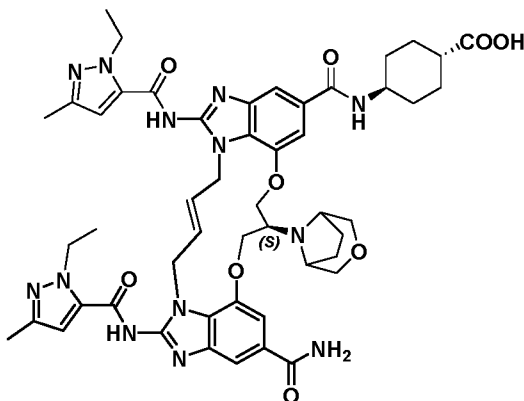
25



5 Se disolvió ácido (8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto de la etapa 11 del ejemplo 12, 600 mg, 0,697 mmol) en DMSO (10 ml), EDC (401 mg, 2,091 mmol) y DIPEA (0,609 ml, 3,48 mmol), se añadió clorhidrato de (1R,4R)-4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo (284 mg, 1,394 mmol) al mismo. Se añadió HOBT (320 mg, 2,091 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se concentró la mezcla de reacción para retirar DIPEA y después se añadió agua, se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener material
10 bruto que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto deseado (0,23 g, rendimiento: 49,4 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,86 (s.a., 2H), 8,21 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 5,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,79 (m, 2H), 4,60 (dt, $J = 9,8, 4,4$ Hz, 2H), 4,50 (m, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,61 (m, 5H), 3,53 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 2,93 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,99-1,90 (m, 6H), 1,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,51 - 1,36 (m, 4H), 1,25 (m, 6H); CL-EM: m/z 1000,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$

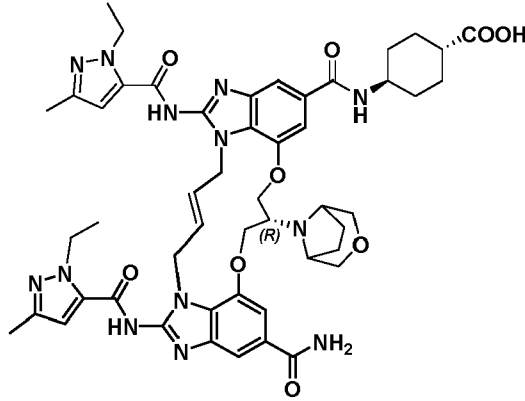
20 Etapa 2: sal de sodio del ácido (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 14)



25 Se disolvió (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (etapa 1, 210 mg, 0,210 mmol) en THF (10 ml), metanol (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió hidróxido de litio hidratado (88 mg, 2,100 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y después se añadió agua, se neutralizó mediante HCl diluido, se filtró el sólido y después se secó para obtener el compuesto del título. Después se convirtió el ácido aislado en su sal de sodio tal como se
30 expuso en el ejemplo 2 (0,15 g, rendimiento: 72,4 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,94 (s, 2H), 12,11 (s, 1H), 11,3 (s.a., 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,4$ Hz, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 4,50 (m, 6H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 6H); CL-EM: m/z 986,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza mediante HPLC: 99,80 %

Ejemplo 15: sal de sodio del ácido (1R,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 15)

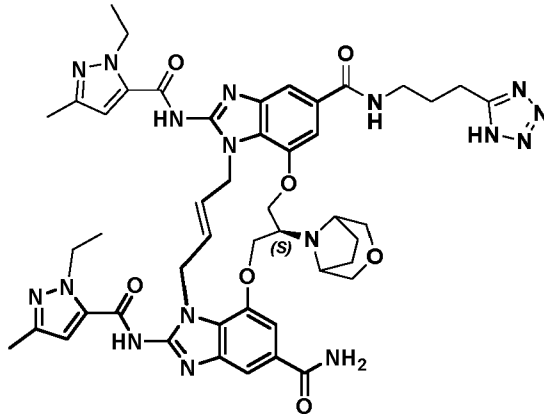


5 Se sintetizó a partir del producto de la etapa 1 del ejemplo 12 (enantiómero 2) y clorhidrato de (1R,4R)-4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo siguiendo unos procedimientos análogos descritos para la síntesis de los ejemplos 12 y 14.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,94 (s, 2H), 12,11 (s, 1H), 11,3 (s.a., 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,4$ Hz, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 4,50 (m, 6H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 6H); CL-EM: m/z 986,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza mediante HPLC: 99,75 %

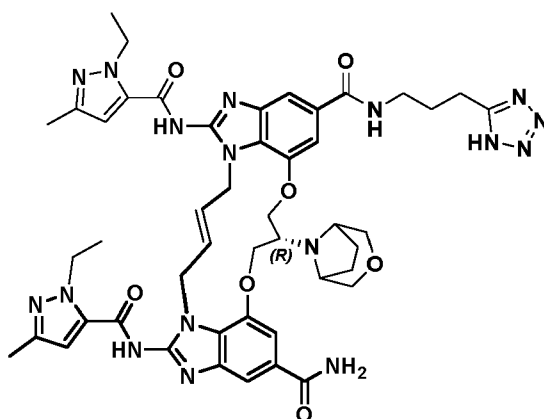
15 **Ejemplo 16: sal de sodio de (8S,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 16)**

20 Se sintetizó a partir del producto de la etapa 11 del ejemplo 12 y 3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina, siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 12.



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,88 (s, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 4,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,68 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,98 (dd, $J = 15,1, 7,7$ Hz, 4H), 1,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM: m/z 970,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza mediante HPLC: 99,61 %

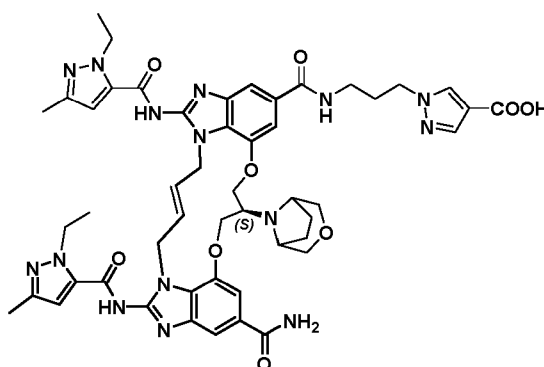
30 **Ejemplo 17: sal de sodio de (8R,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 17)**



Se sintetizó a partir del producto de la etapa 1 del ejemplo 12 (enantiómero 2) y 3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 12.

5
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,98 (dd, *J* = 15,1, 7,7 Hz, 4H), 1,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: *m/z* 970,33 [M+H]⁺; pureza mediante HPLC: 99,90 %

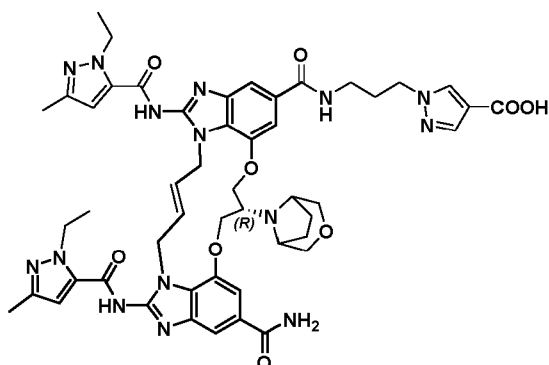
15
Ejemplo 18: sal de sodio del ácido 1-(3-((8*S*,*E*)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 18)



20
 Se sintetizó a partir del producto de la etapa 11 del ejemplo 12 (enantiómero 1) y 1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis de los ejemplos 12 y 14.

25
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s.a., 2H), 12,32 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,11 - 4,75 (m, 6H), 4,50 (m, 6H), 4,23 (m, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,49 (m, 3H), 3,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,22 - 1,75 (m, 11H), 1,24 (m, 6H); CL-EM: *m/z* 1012,21 [M+H]⁺; pureza mediante HPLC: 98,43 %

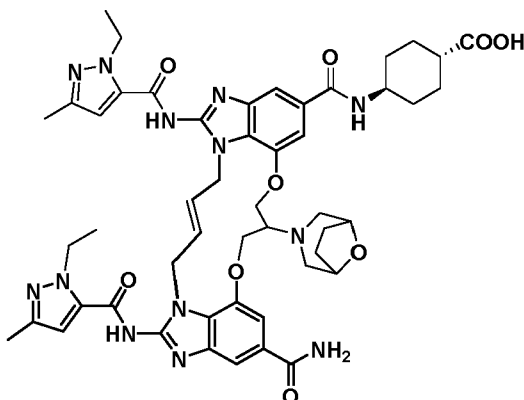
30
Ejemplo 19: sal de sodio del ácido 1-(3-((8*R*,*E*)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 19)



Se sintetizó a partir del producto de la etapa 1 del ejemplo 12 (enantiómero 2) y 1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, siguiendo unos procedimientos análogos descritos para la síntesis de los ejemplos 12 y 14.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s.a., 2H), 12,32 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,11 - 4,75 (m, 6H), 4,50 (m, 6H), 4,23 (m, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,49 (m, 3H), 3,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,22 - 1,75 (m, 11H), 1,24 (m, 6H); CL-EM: *m/z* 1012,21 [M+H]⁺; pureza mediante HPLC: 99,78 %

Ejemplo 20: ácido (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoyl-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 20)



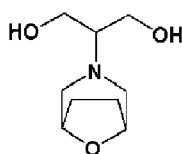
Etapa 1: 2-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)malonato de dietilo

A una disolución con agitación de 2-bromomalonato de dietilo (5,0 g, 20,91 mmol), en cloroformo (50 ml) se le añadieron clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (4,69 g, 31,4 mmol) y TEA (14,58 ml, 105 mmol) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 12 h. Se monitorizó la reacción usando CCF. Se concentró la mezcla de reacción para obtener producto bruto, que se purificó mediante dispositivo CombiFlash usando el 15-20 % de acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento del 61,7 %).

CL-EM (ESI): *m/z* 272,08 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 4,15 (m, 4H), 2,70 (dd, *J* = 11,0, 2,1 Hz, 2H), 2,61 (dt, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 2H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 2: 2-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propano-1,3-diol



Se añadió 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)malonato de dietilo (3,50 g, 12,90 mmol) en THF (20 ml) a disolución de hidruro de litio y aluminio (2,448 g, 64,5 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Se agitó la disolución resultante a 25°C durante 5 h. Se extinguió la mezcla añadiendo 25 ml de acetato de etilo y disolución acuosa saturada de NaCl gota a

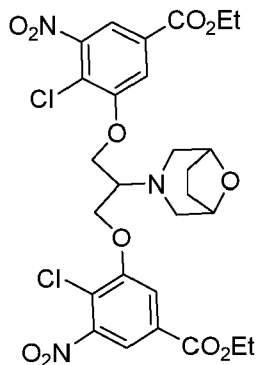
ES 2 989 915 T3

gota. Se filtró el sólido obtenido a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado para obtener producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando el 10 % de metanol en diclorometano para proporcionar compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 62,1 %).

5 CL-EM (ESI): m/z 188,14 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,16 (dq, $J = 4,5, 2,2$ Hz, 2H), 3,44 (qd, $J = 10,9, 6,1$ Hz, 4H), 2,69 (dd, $J = 11,2, 2,0$ Hz, 2H), 2,44 (dt, $J = 11,2, 1,3$ Hz, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H).

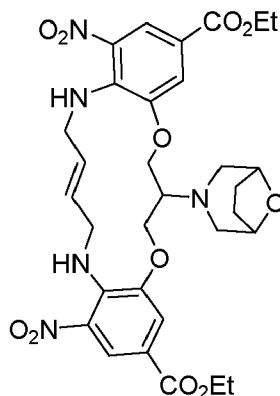
10 Etapa 3: 5,5'-((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo



15 Se disolvieron 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo (514 g, 2094 mmol), 2-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propano-1,3-diol (196 g, 1047 mmol) y trifenilfosfina (1098 g, 4187 mmol) en 6 l de THF y se añadió DIAD (0,814 L, 4187 mmol) gota a gota. Tras la adición, se calentó la mezcla de reacción a 55°C durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y, después de completarse; se concentró la mezcla de reacción para obtener el material bruto. Se suspendió este producto bruto en acetato de etilo y se agitó a -78°C durante 30 min tras lo cual se filtró el óxido de trifenilfosfina precipitado y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo con etanol y se agitó a -78°C durante 30 min tras lo cual se filtró el producto puro precipitado y se lavó con etanol frío y se secó para obtener el compuesto del título. (Rendimiento: 400 g, 60 %).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 4,57 - 4,46 (m, 4H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,20 (t, $J = 3,4$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 11,0, 2,0$ Hz, 2H), 2,64 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,80 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM (ESI): m/z 642,3 (M+H)⁺

25 Etapa 4: (E)-7-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclo-pentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo



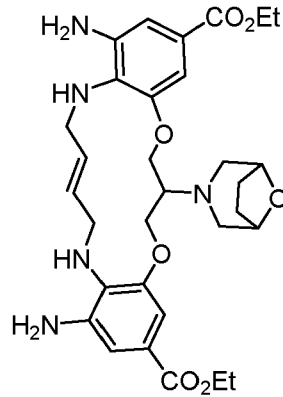
30 A una disolución de 5,5'-((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato de dietilo (etapa 3, 400 g, 623 mmol) en una mezcla de disolventes de etanol (3700 ml) y THF (500 ml) en un autoclave de 10 litros se le añadieron diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina (139 g, 872 mmol) y DIPEA (1087 ml, 6226 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 110°C durante 24 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener el producto como un sólido rojo. (Rendimiento: 360 g, 88 %).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 5,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 4,40 (dd, $J = 9,8, 5,0$ Hz, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 8H), 4,05 (dd, $J = 15,5, 6,7$ Hz, 2H), 3,87 (dd, $J = 9,8, 6,0$ Hz,

40

2H), 3,22 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 10,9$, 2,1 Hz, 2H), 2,63 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM (ESI): m/z 656,10 (M+H)⁺

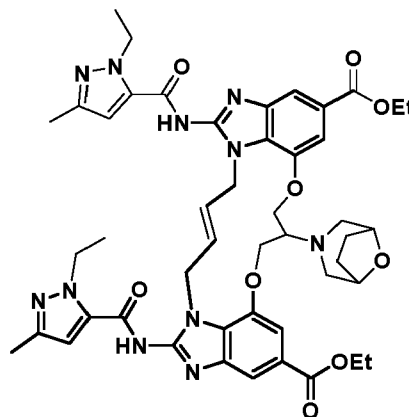
5 Etapa 5: (E)-1,13-diamino-7-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo



10 A una suspensión con agitación de (E)-7-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo (etapa 4, 200 g, 305 mmol) en THF (1500 ml) y etanol (500 ml) se le añadió ditionito de sodio (531 g, 3050 mmol) (disolución en 750 ml de agua) a 0°C. Se añadió hidróxido de amonio (713 ml, 4576 mmol) a la misma temperatura. Se calentó la mezcla de reacción hasta 25°C y se agitó durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM. Se separó el sólido por filtración y se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (4x250 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener residuo bruto. Se lavó el sólido con éter para obtener la diamina en bruto que se usó como tal en la siguiente etapa (Rendimiento: 167 g, 92 %).

CL-EM (ESI): m/z 596,4 (M+H)⁺

20 Etapa 6: síntesis de (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de dietilo



25 A una disolución con agitación de (E)-1,13-diamino-7-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo (etapa 5, 143 g, 240 mmol) en DMF (1200 ml), se le añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (89 g, 456 mmol) en 100 ml de DMF a 0°C y se agitó durante 30 min. Se añadieron EDC (138 g, 720 mmol) y TEA (201 ml, 1440 mmol) a 0°C tras lo cual se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Tras completarse, se concentró la mezcla a presión reducida, se añadió agua y se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener el material bruto. Después se lavó esto con el 50 % de EA en hexano para eliminar impurezas no polares y después con el 10 % de THF en acetonitrilo para eliminar impurezas polares, para obtener el producto puro. (Rendimiento: 100 g, 45 %).

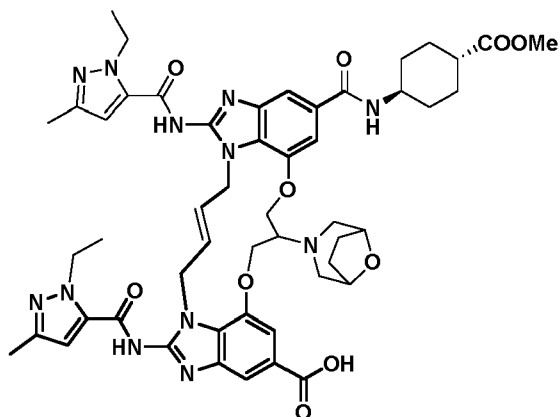
35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,44 (s. a., 2H), 4,87 (s. a., 4H), 4,61 - 4,48 (m, 10H), 4,41 - 4,23 (m, 4H), 3,04 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,99 (s, 6H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM (ESI): m/z 917,94 (M+H)⁺

Etapa 7: ácido (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxílico

5 A la disolución con agitación de (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de dietilo (etapa 6, 100 g, 109 mmol) en una mezcla de disolventes de metanol (1000 ml) y THF (1000 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (36,6 g, 871 mmol) disolviéndolo en 300 ml de H₂O. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM y, tras completarse, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió agua. Se ajustó el pH a 6, usando HCl 1 N, y se filtró el sólido precipitado. Se lavó el diácido sólido con acetato de etilo para obtener el compuesto del título. (Rendimiento: 92 g, 98 %).

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (s, 2H), 7,54 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,98 - 4,76 (m, 4H), 4,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 6H), 4,27 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,04 - 2,01 (m, 2H), 1,74 (dd, *J* = 7,9, 3,9 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); CL-EM (ESI): *m/z* 862,05 (M+H)⁺

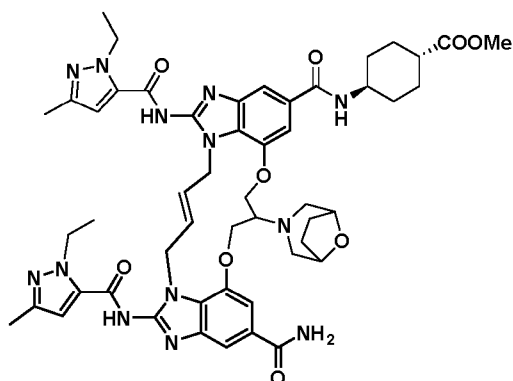
20 Etapa 8: ácido (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-12-(((1R,4R)-4-(metoxicarbonil)ciclohexil)carbamoil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico



25 A una disolución con agitación de ácido (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxílico (etapa 7, 0,6 g, 0,70 mmol) en 6 ml de DMF se le añadieron secuencialmente clorhidrato de (1R,4R)-4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo (0,17 g, 0,87 mmol), tetrafluoroborato de [benzotriazol-1-iloxi(dimetilamino)metilideno]-dimetilazanio (0,34 g, 1,04 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,39 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM y, tras completarse, se concentró la mezcla de reacción y se añadió agua dando como resultado la formación de un sólido que se filtró y se usó como tal en la siguiente etapa.

35 CL-EM (ESI): *m/z* 1001,21 (M+H)⁺

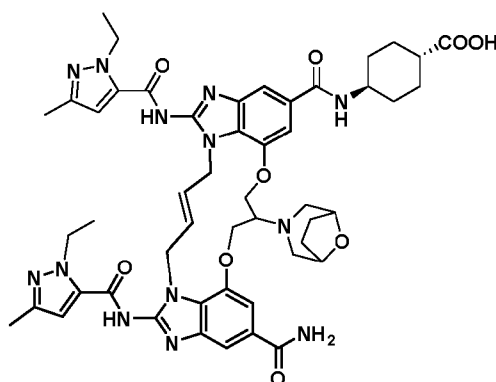
Etapa 9: (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-carbamoil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



5 A una disolución con agitación de ácido (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-12-(((1R,4R)-4-(metoxicarbonil)ciclohexil)carbamoil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (etapa 8, 0,6 g, 0,60 mmol) disuelto en 5 ml de DMF, se le añadieron cloruro de amonio (0,16 g, 3,00 mmol), tetrafluoroborato de [benzotriazol-1-iloxi(dimetilamino)metilideno]-dimetilazano (0,29 g, 0,90 mmol) y DIPEA (0,155 g, 1,199 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM y, tras completarse, se concentró la mezcla de reacción y se añadió agua dando como resultado la formación de un sólido que se filtró y se purificó el producto requerido a partir del producto bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa.

CL-EM (ESI): m/z 1000,33 (M+H)⁺

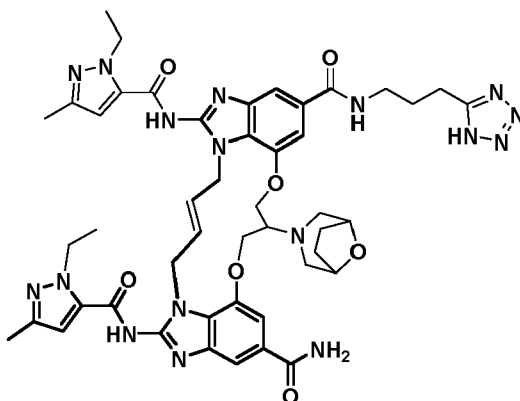
15 Etapa 10: ácido (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 20)



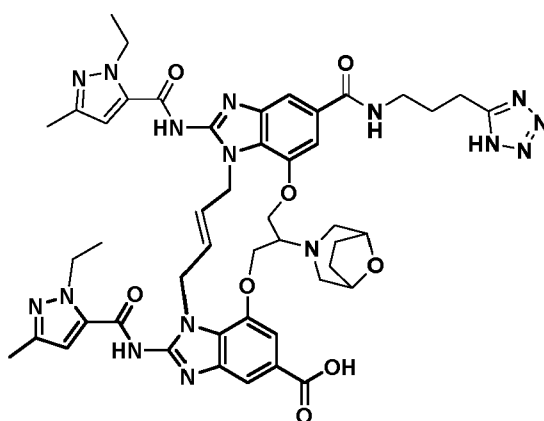
20 Se suspendió (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (etapa 9, 0,12 g, 0,12 mmol) obtenido tras purificación en una mezcla de disolventes de 6 ml de metanol:THF:H₂O (1:1:1). Se añadió LiOH (0,03 g, 1,20 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse la hidrólisis, se concentraron los compuestos volátiles, y se añadió agua para diluir la mezcla de reacción. Después se neutralizó cuidadosamente la disolución con HCl 1 N. Se centrifugó la suspensión resultante y se recogió el sólido y se secó para obtener ácido (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (0,09 g, rendimiento del 76 %).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,84 (s, 2H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,46 (m, 2H), 4,87 (m, 4H), 4,65 - 4,44 (m, 6H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,10 - 1,89 (m, 12H), 1,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,27 - 1,23 (m, 6H); CL-EM (ESI): mm/z 986,21 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,19 %

40 **Ejemplo 21: (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 21)**



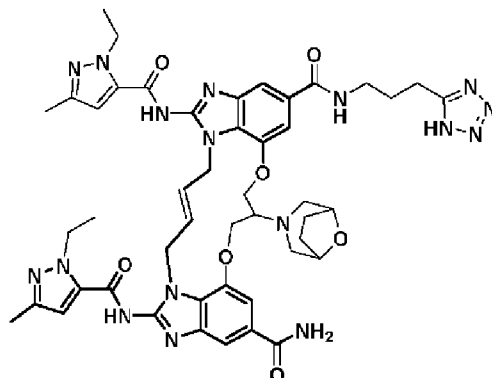
5 Etapa 1: ácido (E)-12-((3-(1H-tetrazol-5-il)propil)carbamoil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico



10 Se sintetizó de manera análoga siguiendo el procedimiento detallado en la etapa 8 del ejemplo 20 usando ácido (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxílico y clorhidrato de 3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina.

15 CL-EM (ESI): m/z 971,33 (M+H)⁺

Etapa 2: (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida

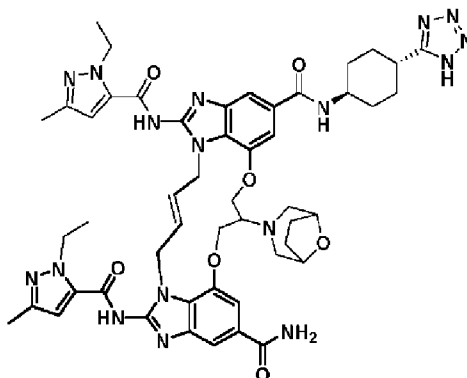


20 Se sintetizó de manera análoga siguiendo el procedimiento detallado en la etapa 9 del ejemplo 20 usando el producto de la etapa 1 y cloruro de amonio y purificación mediante cromatografía preparativa de fase inversa.

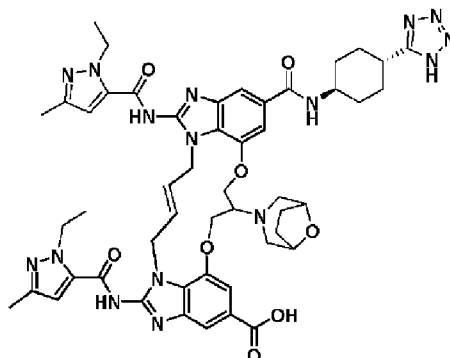
ES 2 989 915 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 8,58 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,49 (m, 2H), 4,88 (m, 4H), 4,63 - 4,44 (m, 6H), 4,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,88 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,81 - 2,62 (m, 2H), 2,20 - 1,92 (m, 10H), 1,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H), 1,30 - 1,23 (m, 6H); CL-EM (ESI): *m/z* 970,20 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 96,27 %

Ejemplo 22: (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 22)



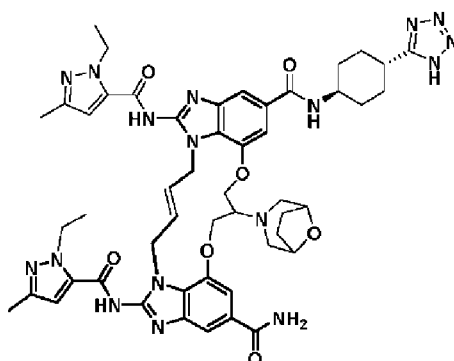
Etapa 1: ácido (E)-12-(((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)carbamoil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico



Se sintetizó de manera análoga siguiendo el procedimiento detallado en la etapa 8 del ejemplo 20 usando ácido (E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxílico y clorhidrato de (1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (producto intermedio 3b).

CL-EM (ESI): *m/z* 1011,21 (M+H)⁺

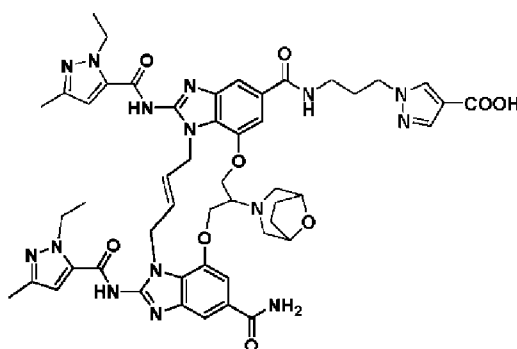
Etapa 2: (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida



Se sintetizó de manera análoga siguiendo el procedimiento detallado en la etapa 9 del ejemplo 20 usando el producto de la etapa 1 y cloruro de amonio y purificación mediante cromatografía preparativa de fase inversa.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,95 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,47 (m, 2H), 4,88 (m, 4H), 4,71 - 4,48 (m, 6H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,98 - 3,75 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 11H), 1,76 (s, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,29 - 1,23 (m, 6H); CL-EM (ESI): m/z 1010,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); pureza mediante HPLC: 97,05 %

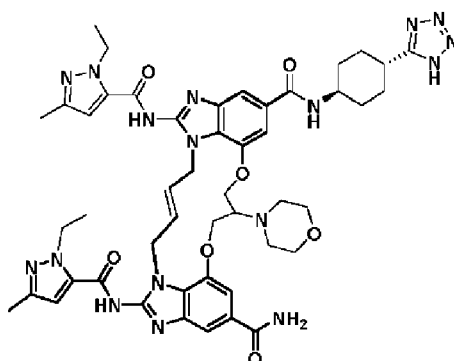
15 **Ejemplo 23:** ácido (E)-1-(3-(8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 23)



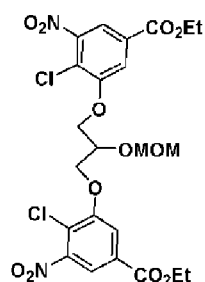
20 Se sintetizó a partir del producto de la etapa 7 del ejemplo 20 y 1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 5) siguiendo un procedimiento análogo descrito en las etapas 8, 9 y 10 del ejemplo 20. (Rendimiento: 22,0 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,50 (s.a., 1H), 8,40 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s.a., 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,54 - 5,31 (m, 2H), 4,88 (m, 4H), 4,63 - 4,46 (m, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 10H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,24 (m, 6H); CL-EM (ESI): m/z 1012,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); pureza mediante HPLC: 99,29 %

30 **Ejemplo 24:** (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 24)



Etapa 1: síntesis de 5,5'-((2-(metoximetoxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo



5

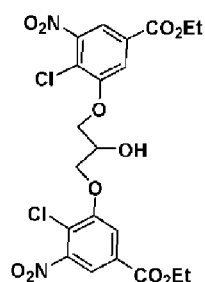
A una disolución enfriada de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo (325 g, 1323 mmol), 2-(metoximetoxi)propano-1,3-diol (90 g, 662 mmol), trifetilfosfina (694 g, 2646 mmol) en THF (2 l) se le añadió DIAD (0,515 l, 2646 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción para obtener material bruto, a esto se le añadió IPA (200 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después a -78°C durante 30 min, se filtró el sólido, se secó bien para proporcionar 5,5'-((2-(metoximetoxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo puro. (Rendimiento =230 g, 59 %).

10

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,58 - 4,40 (m, 10H), 3,48 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

15

Etapa 2: síntesis de 5,5'-((2-hidroxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo



20

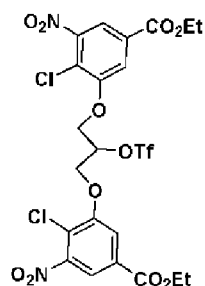
A una disolución enfriada de 5,5'-((2-(metoximetoxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo (etapa 1, 23,0 g, 38,9 mmol) en DCM (150 ml) y etanol (150 ml) se le añadió HCl en dioxano (97,2 ml, 388,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 12 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó mediante disolución de bicarbonato de sodio al 8 % y mediante agua, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se destiló a presión reducida para obtener 5,5'-((2-hidroxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo. (Rendimiento =21,0 g, 97 %).

25

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,61 (p, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 5H).

30

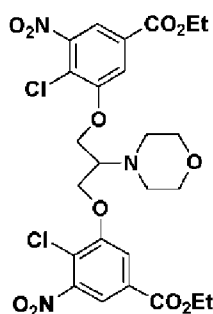
Etapa 3: síntesis de 5,5'-((2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo



A una disolución enfriada de 5,5'-((2-hidroxiopropano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo (etapa 2, 21,0 g, 38,4 mmol), en DCM (200 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (17,9 ml, 153,5 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (16,2 g, 57,6 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción en HCl acuoso 2 N y se extrajo mediante DCM y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 5,5'-((2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo. (Rendimiento =24,0 g, 92 %).

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 5,64 (p, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 4H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,73 (s, 1H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

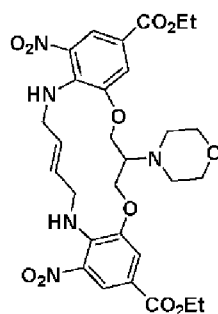
Etapa 4: síntesis de 5,5'-((2-morfolinopropano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo



A una disolución enfriada de morfolina (1,924 g, 22,08 mmol) en THF (300 ml) se le añadió TEA (1,847 ml, 13,25 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y después se añadió una disolución de 5,5'-((2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo (etapa 3, 7,5 g, 11,04 mmol) en THF (30 ml), se agitó a 25°C durante 12 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto deseado. (Rendimiento =2,8 g, 41,1 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,53 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 3,44 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); CL-EM (ESI): *m/z* 615,84 (M+H)⁺

Etapa 5: (E)-7-morfolino-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[*b,j*][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo

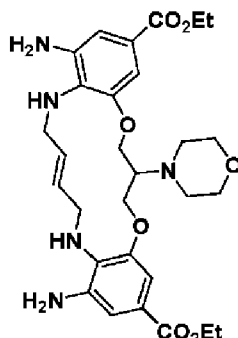


A una disolución de 5,5'-((2-morfolinopropano-1,3-diil)bis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzoato) de dietilo (etapa 4, 40,0 g, 62,6 mmol) en una mezcla de disolventes de etanol (350 ml) y THF (50 ml) en un autoclave de 1 litro se le añadieron diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina (13,9 g, 87,2 mmol) y DIPEA (108 ml, 622,6 mmol) y se agitó la mezcla de

reacción a 110°C durante 24 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener el producto como un sólido rojo. (Rendimiento: 36,0 g, 88 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,37 (m, 2H), 8,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 5,73 - 5,63 (m, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,35 - 4,24 (m, 6H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,64 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,32 - 3,23 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM (ESI): m/z 629,96 (M+H)⁺

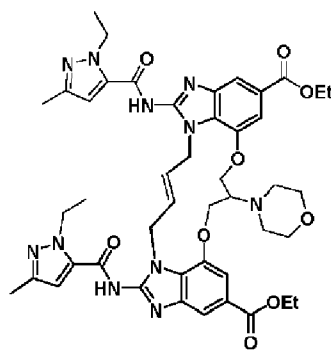
10 Etapa 6: (E)-1,13-diamino-7-morfolino-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo



15 A una suspensión con agitación de (E)-7-morfolino-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo (etapa 5, 20,0 g, 30,8 mmol) en THF (150 ml) y etanol (50 ml) se le añadió ditionito de sodio (53,1 g, 305,0 mmol) (disolución en 750 ml de agua) a 0°C. Se añadió hidróxido de amonio (71,3 ml, 457,6 mmol) a la misma temperatura. Se calentó la mezcla de reacción a 25°C y se agitó durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM. Se separó el sólido por filtración y se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (2x250 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener residuo bruto. Se lavó el sólido con éter para obtener la diamina en bruto que se usó como tal en la siguiente etapa. (Rendimiento: 16,7 g, 92 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,31 - 7,08 (m, 4H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 5,52 - 5,39 (m, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 8H), 3,71 - 3,61 (m, 4H), 3,57 - 3,46 (m, 4H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 2,87 - 2,67 (m, 4H), 1,31 - 1,27 (m, 6H); CL-EM (ESI): m/z 570,20 (M+H)⁺

25 Etapa 7: (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de dietilo



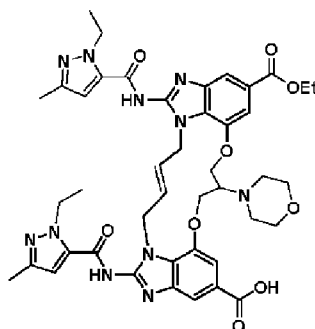
30 A una disolución con agitación de (E)-1,13-diamino-7-morfolino-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3,11-dicarboxilato de dietilo (etapa 6, 14,3 g, 24,5 mmol) en DMF (120 ml), se le añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (8,9 g, 45,6 mmol) en 20 ml de DMF a 0°C y se agitó durante 30 min. Se añadieron EDC (13,8 g, 72,0 mmol) y TEA (20,1 ml, 144,0 mmol) a 0°C después de eso y se agitó la mezcla de reacción durante 18 h. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Tras completarse, se concentró la mezcla a presión reducida, se añadió agua y se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener el material bruto. Después se lavó esto con el 50 % de EA en hexano para eliminar impurezas no polares y después con el 10 % de THF en acetonitrilo para eliminar impurezas polares, para obtener el producto puro. (Rendimiento: 10,0 g, 45 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,92 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,62 - 5,49 (m, 2H), 4,97 - 4,82 (m, 4H), 4,70 - 4,59 (m, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 4,38 - 4,24 (m, 6H), 3,76 - 3,62 (m, 4H),

ES 2 989 915 T3

3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM (ESI): m/z 892,06 (M+H)⁺

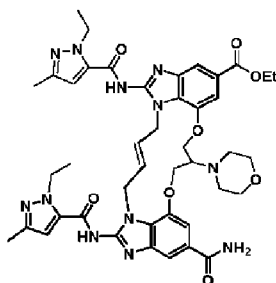
5 Etapa 8: ácido (E)-4-(etoxicarbonil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico



10 A la disolución con agitación de (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxilato de dietilo (etapa 7, 1,0 g, 1,089 mmol) en etanol (20 ml) y THF (20 ml) se le añadió hidróxido de litio hidratado (0,183 g, 4,36 mmol) mediante disolución en H₂O (volumen: 5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a 50°C. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM, se concentró la reacción a presión reducida y se añadió agua, se ajustó el pH a ácido usando HCl 1 N, precipitó un sólido que se filtró y se secó para obtener ácido (E)-4-(etoxicarbonil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico (600 mg, rendimiento del 61,9 %).

CL-EM (ESI): m/z 864,06 (M+H)⁺

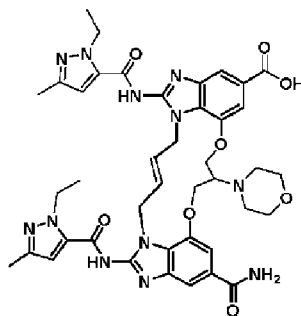
20 Etapa 9: (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxilato de etilo



25 Se disolvió ácido (E)-4-(etoxicarbonil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxílico (etapa 8, 1,0 g, 1,124 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron EDC (0,470 g, 1,461 mmol) y DIPEA (0,981 ml, 5,62 mmol) al mismo. Se añadió cloruro de amonio (2,104 g, 39,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y después se añadió agua, se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener producto (600 mg, 0,674 mmol, rendimiento del 60,9 %).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 - 12,84 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,08 - 4,73 (m, 4H), 4,70 - 4,47 (m, 6H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 4H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,09 - 2,04 (m, 6H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,31 - 1,25 (m, 6H); CL-EM (ESI): m/z 863,18 (M+H)⁺

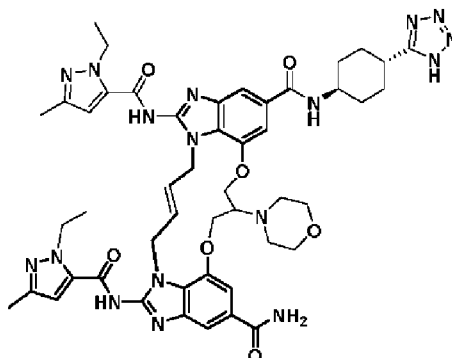
40 Etapa 10: ácido (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico



A la disolución con agitación de (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxilato de etilo (etapa 9, 900 mg, 1,012 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se le añadió hidróxido de litio hidratado (425 mg, 10,12 mmol) mediante disolución en H₂O (volumen: 5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a 50°C. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM, se concentró la reacción a presión reducida y se añadió agua, se ajustó el pH a ácido usando HCl 1 N, precipitó un sólido que se filtró y se secó para obtener el producto deseado (840 mg, rendimiento: 86 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 2H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 5,03 - 4,84 (m, 4H), 4,57 - 4,37 (m, 6H), 4,08 - 4,01 (m, 4H), 3,70 - 3,47 (m, 5H), 2,05 - 2,03 (m, 6H), 1,27 - 1,23 (m, 6H); CL-EM (ESI): *m/z* 835,26 (M+H)⁺

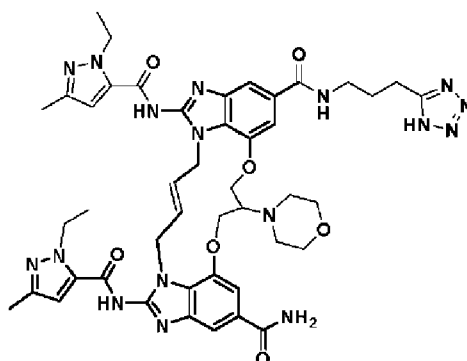
Etapa 11: (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 24)



Se disolvió ácido (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (etapa 10, 600 mg, 0,697 mmol) en DMSO (10 ml), EDC (401 mg, 2,091 mmol) y DIPEA (0,609 ml, 3,48 mmol), se añadió clorhidrato de (1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexan-1-amina (284 mg, 1,394 mmol) (producto intermedio 3b) al mismo. Se añadió HOBT (320 mg, 2,091 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a T. A. durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se concentró la mezcla de reacción para retirar DIPEA y después se añadió agua, se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener producto bruto. Se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. (Rendimiento: 21,0 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,61 - 5,46 (m, 2H), 4,98 - 4,81 (m, 4H), 4,72 - 4,62 (m, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 3H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 3,95 - 3,77 (m, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 4H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 4H), 2,22 - 1,88 (m, 10H), 1,71 - 1,48 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 6H); CL-EM (ESI): *m/z* 984,08 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,36 %

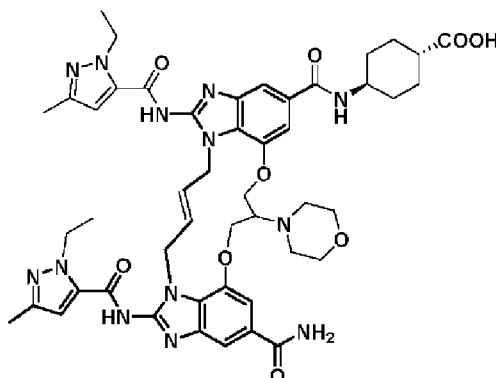
Ejemplo 25: (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 25)



Se sintetizó a partir del producto de la etapa 10 del ejemplo 24 y 3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo descrito en etapa 11 del ejemplo 24. (Rendimiento: 26,0 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 - 12,81 (m, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,60 - 5,42 (m, 2H), 5,04 - 4,81 (m, 4H), 4,72 - 4,59 (m, 2H), 4,58 - 4,46 (m, 4H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 4H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 4H), 2,06 (s, 6H), 2,04 - 1,93 (m, 4H), 1,33 - 1,25 (m, 6H); CL-EM (ESI): m/z 944,20 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,22 %

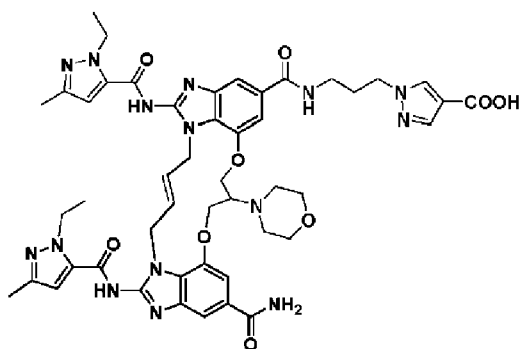
Ejemplo 26: ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 26)



Se sintetizó a partir del producto de la etapa 10 del ejemplo 24 y clorhidrato de (1R,4R)-4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo siguiendo unos procedimientos análogos descritos en las etapas 1 y 2 del ejemplo 14. (Rendimiento: 24,0 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s, 1H), 8,28 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,70 - 5,34 (m, 2H), 5,05 - 4,78 (m, 4H), 4,65 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,56 - 4,37 (m, 4H), 4,30 - 4,09 (m, 2H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 4H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,96 - 2,76 (m, 4H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 2,07 - 2,09 (m, 6H), 2,00 - 1,88 (m, 4H), 1,53 - 1,32 (m, 4H), 1,31 - 1,24 (m, 6H); CL-EM (ESI) m/z 960,20 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,02 %

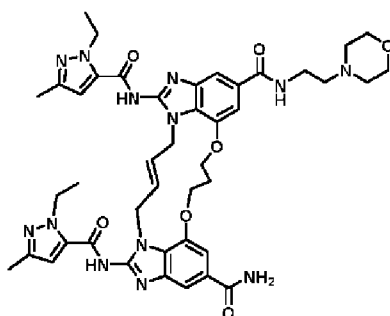
Ejemplo 27: ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 27)



Se sintetizó a partir del producto de la etapa 10 del ejemplo 24 y 1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 5) siguiendo unos procedimientos análogos descritos en las etapas 1 y 2 del ejemplo 14. (Rendimiento: 28,0 %).

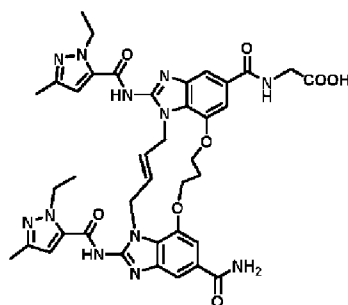
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,53 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,52 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 5,00 - 4,77 (m, 4H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,59 - 4,44 (m, 4H), 4,30 - 4,14 (m, 6H), 3,75 - 3,61 (m, 4H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 4H), 2,06 (s, 8H), 1,29 - 1,25 (m, 8H); CL-EM (ESI): m/z 986,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,26 %

Ejemplo 28: clorhidrato de (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-morfolinoetil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 28)



Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (0,2 g, 0,27 mmol) y 2-morfolinoetan-1-amina (0,17 g, 1,33 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadieron TBTU (0,17 g, 0,54 mmol) seguido por diisopropiltilamina (0,28 ml, 1,60 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a la misma dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se purificó el producto bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto puro. Después se convirtió esto en su sal de clorhidrato agitando con HCl metanólico 3 N durante 15 min, concentrando la mezcla y triturando el sólido resultante con dietil éter para obtener la sal como un sólido blanquecino (15 mg, 6,5 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,95 (s.a., 2H), 10,67 (s.a., 1H), 8,95 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,03 (s.a., 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,56 - 5,42 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,55 - 4,42 (m, 8H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 3,59 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,30 - 1,25 (m, 6H); CL-EM: $m/z = 862,18$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 98,18 %

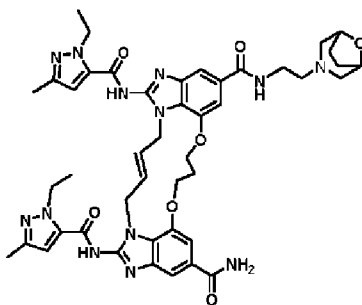
Ejemplo 29: (E)-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carbonil)glicina (compuesto 29)



Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (0,3 g, 0,40 mmol) y glicinato de terc-butilo (0,17 g, 0,80 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadieron TBTU (0,19 g, 0,60 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a la misma dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se purificó el producto bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto intermedio de éster terc-butílico (70 mg, 20 %). CL-EM: m/z = 877,06 (M+H)⁺

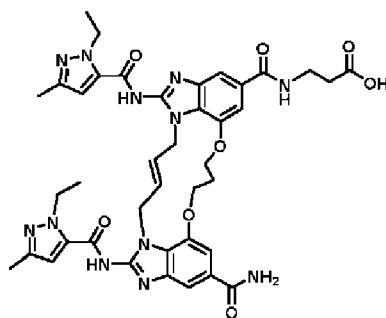
A una disolución con agitación de (E)-3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propanoato de terc-butilo (70 mg, 0,08 mmol) en 10 ml de DCM se le añadió TFA (0,13 ml, 1,60 mmol) y se agitó durante 1 h. Tras la desprotección del grupo terc-butilo tal como se monitorizó mediante CL-EM, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se lavó el sólido resultante con éter y se secó para obtener el producto final (39 mg, 61 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,93 (s.a., 2H), 8,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,38 (s.a., 1H), 6,56 (s, 2H), 5,54 - 5,48 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,47 - 4,41 (m, 4H), 3,96 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,30 - 1,24 (m, 6H); CL-EM: m/z = 807,04 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 100,0 %

Ejemplo 30: clorhidrato de (E)-N-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 30)



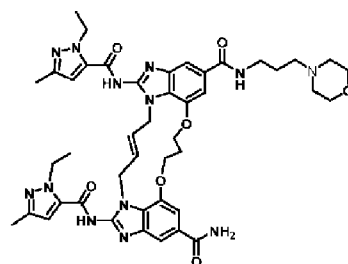
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etan-1-amina (producto intermedio 9) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 80 mg, 19 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s.a., 1H), 9,07 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03 (s.a., 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,57 - 5,43 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,56 - 4,43 (m, 10H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,16 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,27 (m, 6H); CL-EM: m/z = 888,19 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,79 %

Ejemplo 31: ácido (E)-3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propanoico (compuesto 31)



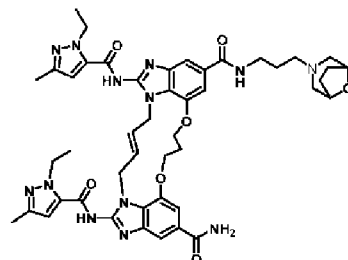
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-aminopropanoato de terc-butilo siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 29. (Rendimiento = 40 mg, 61 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s.a., 2H), 8,56 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,51 - 5,48 (m, 2H), 4,88 (s.a., 4H), 4,53 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 4,46 - 4,40 (m, 4H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 2,56 - 2,55 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,29 - 1,25 (m, 6H); CL-EM: $m/z = 821,05$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,18 %

5 **Ejemplo 32: clorhidrato de (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-morfolinopropil)-8,9,16,19-tetrahydro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 32)**



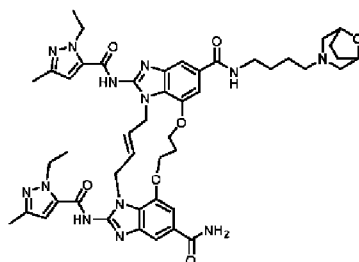
15 Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-morfolinopropan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 61 mg, 14 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s.a., 2H), 10,79 (s, 1H), 8,80 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,02 (s.a., 1H), 7,80 - 7,64 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,59 - 5,35 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,60 - 4,46 (m, 8H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 4H), 3,21 - 3,01 (m, 4H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$, 1,4 Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 876,18$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,25 %

20 **Ejemplo 33: clorhidrato de (E)-N-(3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahydro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 33)**



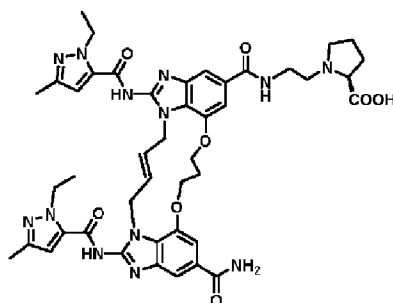
25 Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)propan-1-amina (producto intermedio 10) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 60 mg, 14 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s.a., 1H), 8,80 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,03 (s.a., 1H), 7,72 - 7,70 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,63 - 5,35 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,61 - 4,39 (m, 10H), 3,40 - 3,25 (m, 4H), 3,09 (t, $J = 10,2$ Hz, 4H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,03 - 1,89 (m, 4H), 1,27 (t, $J = 7,1$, 1,5 Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 902,19$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,17 %

30 **Ejemplo 34: clorhidrato de (E)-N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)butil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahydro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 34)**



Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)butan-1-amina (producto intermedio 11) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 20 mg, 7 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s.a., 2H), 10,11 (s.a., 1H), 8,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,03 (s.a., 1H), 7,72 - 7,69 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,56 (s, 2H), 5,59 - 5,39 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,56 - 4,44 (m, 10H), 3,35 - 3,27 (m, 4H), 3,11 - 3,02 (m, 4H), 2,32 - 2,26 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 915,57 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 98,36 %

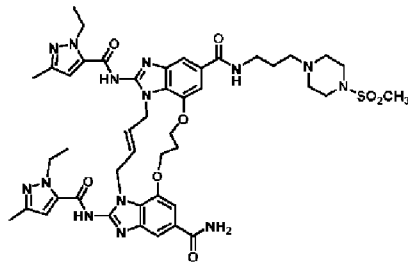
Ejemplo 35: sal de clorhidrato de (E)-2-(4-carbamoi-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)etil)-L-prolina (compuesto 35)



Se disolvieron ácido (E)-12-carbamoi-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxílico (producto intermedio 1) (0,25 g, 0,33 mmol) y (2-aminoetil)-L-prolinato de metilo (sintetizado como en el documento WO2017202390) (0,11 g, 0,66 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadieron TBTU (0,22 g, 0,70 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,33 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la DMF a presión reducida y se añadió agua a la misma dando como resultado la precipitación del producto. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y se purificó el producto bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto intermedio de éster metílico. CL-EM: m/z = 904,19 (M+H)⁺

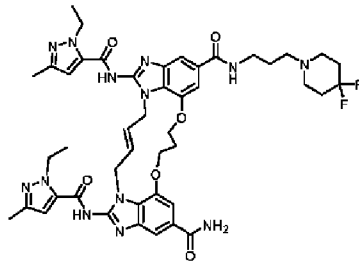
Después se sometió el éster metílico (0,015 g, 0,017 mmol) a hidrólisis de éster mediante disolución en 2,5 ml de una mezcla de THF-MeOH-H₂O (2:2:1) seguido por la adición de LiOH (4 mg, 0,083 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentraron los compuestos volátiles seguido por la adición de HCl 2 N dando como resultado la precipitación del producto ácido. Se filtró el precipitado y se lavó con agua para obtener el producto final como un sólido blanco (10 mg, 65 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s.a., 2H), 9,08 (s.a., 1H), 8,06 (s.a., 1H), 7,73 - 7,70 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,57 - 5,40 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,64 - 4,32 (m, 10H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,76 - 3,54 (m, 4H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 10H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 890,06 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 95,03 %

Ejemplo 36: clorhidrato de (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 36)



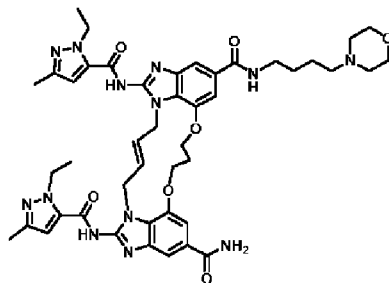
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-1-amina (sintetizada como en el documento US 20070293494) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 60 mg, 13 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,85 (s.a., 2H), 10,84 (s.a., 1H), 8,78 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,03 (s.a., 1H), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,57 - 5,41 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,56 - 4,51 (m, 4H), 4,46 - 4,43 (m, 4H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,31 - 3,11 (m, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 953,20$ (M+H) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,88 %

Ejemplo 37: clorhidrato de (E)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 37)



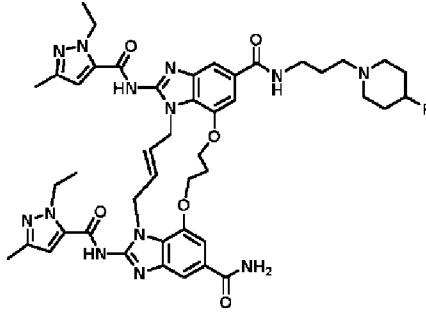
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propan-1-amina (sintetizada como en el documento US 20050256153) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 65 mg, 15 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,95 (s.a., 2H), 10,66 (s, 1H), 8,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,02 (s.a., 1H), 7,72 - 7,70 (m, 2H), 7,55 - 7,53 (m, 2H), 7,39 (s.a., 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,57 - 5,40 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,43 (q, $J = 5,8$ Hz, 4H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 4H), 3,26 - 3,10 (m, 4H), 2,41 - 2,28 (m, 4H), 2,10 - 2,06 (m, 6H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,27 (td, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 910,19$ (M+H) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,03 %

Ejemplo 38: clorhidrato de (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(4-morfolinobutil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 38)



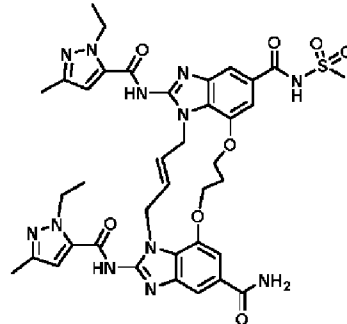
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 4-morfolinobutan-1-amina (sintetizada como en *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 84:200-205) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 20 mg, 8 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,72 (s.a., 1H), 8,65 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,04 (s.a., 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,39 (s.a., 1H), 6,56 (s, 2H), 5,58 - 5,39 (m, 2H), 4,89 (m, 4H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,46 - 4,43 (m, 4H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 4H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,76 (s, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 890,19$ (M+H) $^+$; pureza mediante HPLC: 96,77 %

Ejemplo 39: clorhidrato de (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-fluoropiperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 39)



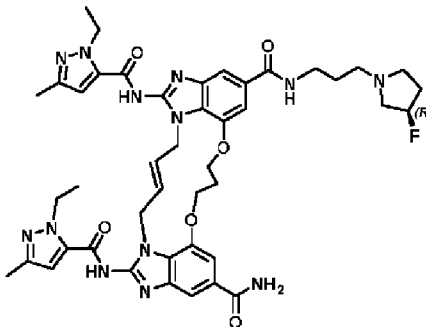
5
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(4-fluoropiperidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 12) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 15 mg, 5 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s.a., 2H), 10,42 (s, 1H), 8,78 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s.a., 1H), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,61 - 5,40 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,48 - 4,41 (m, 4H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 4H), 3,19 - 3,00 (m, 4H), 2,59 - 2,55 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 6H); CL-EM: m/z = 892,19 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,79 %

15 **Ejemplo 40:** (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(metilsulfonil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 40)



20
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y metanosulfonamida siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 - 12,88 (m, 2H), 12,18 (s.a., 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,54 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,32 - 2,27 (m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 826,92 (M+H)⁺

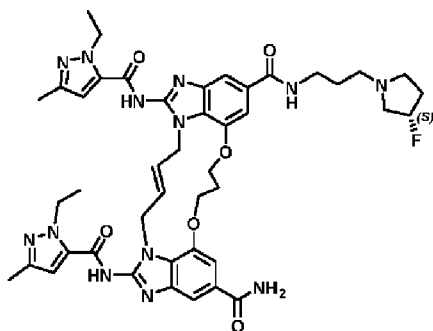
25
Ejemplo 41: (R,E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 41)



30
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y (R)-3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 13) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 20 mg, 7 %). ¹H-RMN

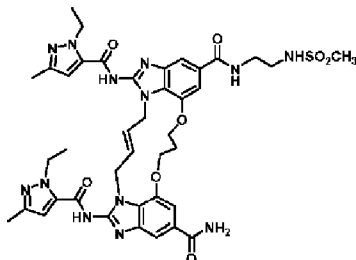
(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,84 (s, 2H), 8,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,32 - 5,07 (m, 1H), 4,89 (s.a., 4H), 4,54 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,98 - 1,78 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,26 (d, J = 7,3 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 878,19 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 97,69 %

Ejemplo 42: (S,E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 42)



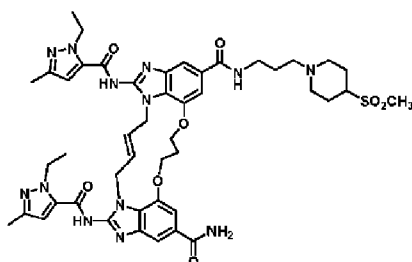
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y (S)-3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 14) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 18 mg, 6 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 - 8,40 (m, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,30 - 5,20 (m, 1H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 3,34 - 3,31 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,96 - 1,78 (m, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H). CL-EM: m/z = 878,19 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 95,28 %

Ejemplo 43: (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 43)



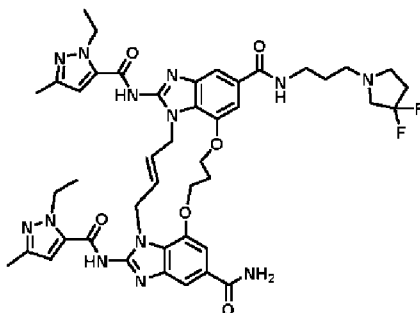
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y N-(2-aminoetil)metanosulfonamida (sintetizada como en *Organometallics*, 2012, 31(16):5958-5967) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 18 mg, 5 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,89 (s.a., 2H), 8,57 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 7,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,66 - 4,31 (m, 8H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,35 - 1,20 (m, 6H); CL-EM: m/z = 870,18 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 96,74 %

Ejemplo 44: (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 44)



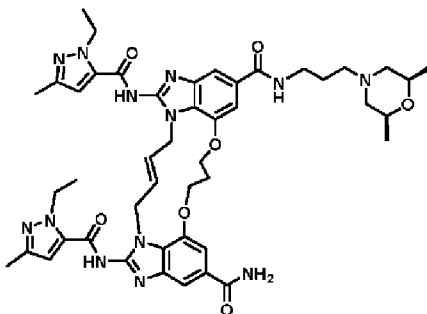
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 15) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 9 mg, 3 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s.a., 2H), 8,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,66 - 4,19 (m, 8H), 3,26 - 3,15 (m, 3H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,41 - 2,28 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 2,02 - 1,89 (m, 4H), 1,76 - 1,55 (m, 4H), 1,31 - 1,18 (m, 6H); CL-EM: $m/z = 952,20$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 98,13 %

10 **Ejemplo 45: (E)-N-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 45)**



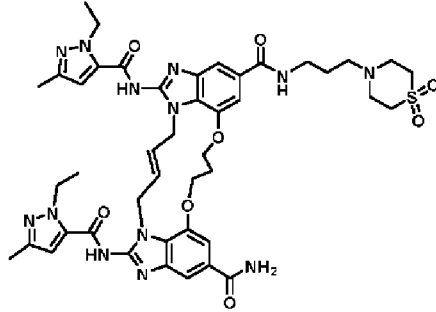
15 Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propan-1-amina (producto intermedio 16) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 18 mg, 5 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s.a., 2H), 8,50 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,69 - 4,21 (m, 8H), 2,89 (t, $J = 13,5$ Hz, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 2,48 - 2,15 (m, 8H), 2,07 (s, 6H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 6H); CL-EM: $m/z = 896,19$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 96,30 %

25 **Ejemplo 46: clorhidrato de (E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 46)**



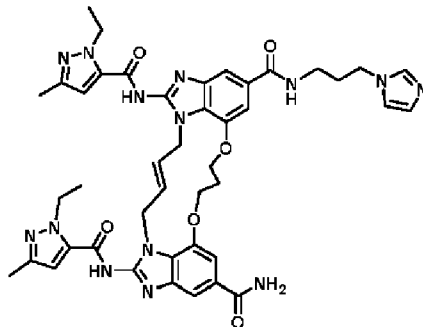
30 Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)propan-1-amina (sintetizada como en el documento WO2005058871) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 50 mg, 11 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s.a., 2H), 8,48 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,00 (s.a., 1H), 7,71 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 4,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 4H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,32 - 2,26 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,57 (t, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,05 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); CL-EM: $m/z = 904,31$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,10 %

Ejemplo 47: clorhidrato de (E)-N-(3-(1,1-dioxidotiormofolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 47)



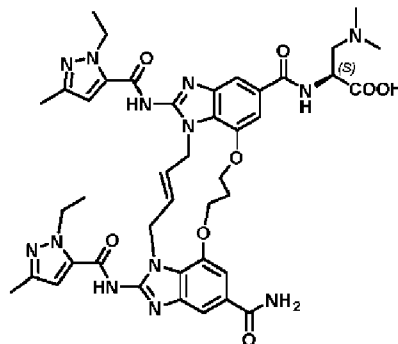
5
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiormofolina (sintetizado como en el documento WO2014104272) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 60 mg, 13 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s.a., 2H), 8,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (q, J = 5,4 Hz, 4H), 3,12 - 3,06 (m, 4H), 2,93 - 2,88 (m, 4H), 2,57 - 2,54 (m, 4H), 2,32 - 2,27 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,71 - 1,69 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 925,19 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,03 %

15 **Ejemplo 48:** (E)-N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 48)



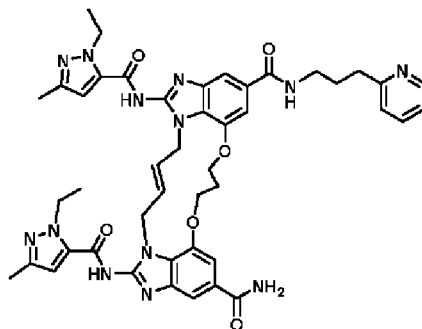
20
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 18 mg, 5 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s.a., 2H), 8,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,72 - 7,67 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 7,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s.a., 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (q, J = 5,2 Hz, 4H), 4,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,98 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 6H); CL-EM: m/z = 856,93 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 95,10 %

30 **Ejemplo 49:** ácido (S,E)-2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)-3-(dimetilamino)propanoico (compuesto 49)



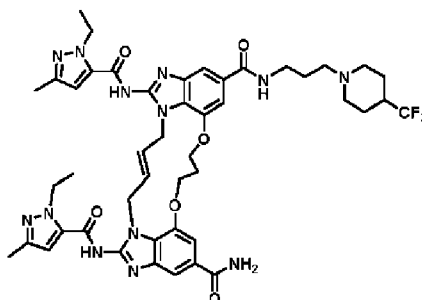
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(dimetilamino)propanoato de metilo (sintetizado como en el documento EP1366018, 2016) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 35. (Rendimiento = 10 mg, 38 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (s, 2H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 4,0, 1,2 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,52 - 4,40 (m, 9H), 3,07 - 2,85 (m, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 6H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 864,06 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 96,40 %

Ejemplo 50: (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(piridin-2-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 50)



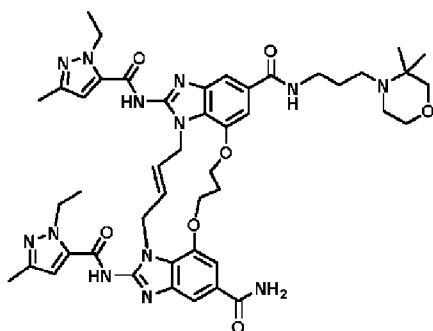
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(piridin-2-il)propan-1-amina (sintetizada como en *MedChemComm*, 2014, 5(1):72-81) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 80 mg, 19 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s.a., 2H), 8,60 - 8,52 (m, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,00 (s.a., 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,47 - 4,40 (m, 4H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,29 - 1,21 (m, 6H); CL-EM: m/z = 868,06 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,49 %

Ejemplo 51: formiato de (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 51)



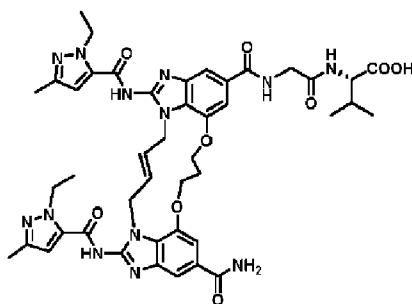
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)propan-1-amina (sintetizada como en el documento US2005/256153) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 60 mg, 13 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 2H), 8,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (s.a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,54 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (q, J = 5,2 Hz, 4H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 4H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 942,20 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 99,43 %

Ejemplo 52: (E)-N-(3-(3,3-dimetilmorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 52)



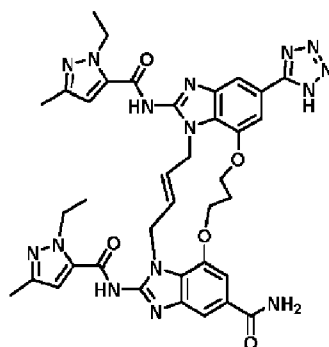
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 3-(3,3-dimetilmorfolino)propan-1-amina (producto intermedio 17) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 6 mg, 2%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,86 (s.a., 2H), 8,43 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (q, J = 5,5 Hz, 4H), 3,60 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 2,41 - 2,37 (m, 2H), 2,32 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,65 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 0,94 (s, 6H); CL-EM: m/z = 904,19 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 96,54 %

Ejemplo 53: (E)-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carbonil)glicil-L-valina (compuesto 53)

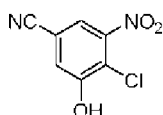


Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y glicil-L-valinato de terc-butilo (sintetizado como en *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 37:5592-5596) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 29. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,91 (s.a., 2H), 8,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,02 (s.a., 2H), 7,71 (s, 2H), 7,54 (s.a., 2H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,53 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 4,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 2,42 - 2,40 (m, 1H), 2,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 0,89 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 906,19 (M+H)⁺

Ejemplo 54: (E)-N,N'-(12-carbamoil-4-(1H-tetrazol-5-il)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida) (compuesto 54)

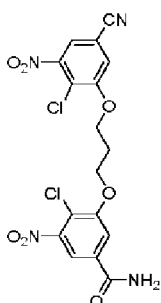


30 Etapa 1: síntesis de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzonitrilo



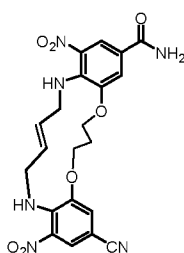
5 Se añadió 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (2,0 g, 9,23 mmol) a carbonocloridato de triclorometilo (7,31 g, 36,9 mmol) en 25 ml acetonitrilo y se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 12 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse, se extinguió la reacción mediante la adición de agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó la disolución orgánica combinada con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

10 Etapa 2: síntesis de 4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-ciano-3-nitrofenoxi)propoxi)-5-nitrobenzamida



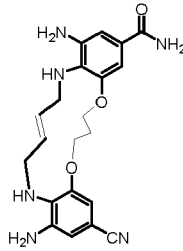
15 Se disolvió 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (500 mg, 2,31 mmol) en 6 ml de NMP en un vial de microondas de 20 ml y se añadieron 1,3-dibromopropano (1,4 g, 6,93 mmol) seguido por DIPEA (1,21 ml, 6,93 mmol) al mismo y se calentó la mezcla de reacción a 130°C durante 3 h en un microondas. Después se vertió la mezcla en 100 ml de agua y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se lavó la disolución orgánica combinada con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-(3-bromopropoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida como producto intermedio. Se disolvió esto en 6 ml de NMP en un vial de microondas de 20 ml y se añadieron 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzonitrilo (458 mg, 2,31 mmol) seguido por DIPEA (1,21 ml, 6,93 mmol) al mismo y se calentó la mezcla de reacción a 130°C durante 3 h en un microondas. Después se vertió la mezcla en 100 ml de agua y se filtró el producto precipitado y se secó. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 - 8,23 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,20 - 2,18 (m, 2H).

25 Etapa 3: síntesis de (E)-11-ciano-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3-carboxamida



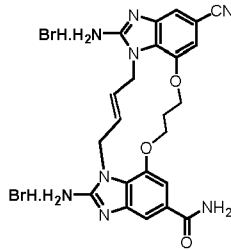
30 Se disolvió 4-cloro-3-(3-(2-cloro-5-ciano-3-nitrofenoxi)propoxi)-5-nitrobenzamida (1,1 g, 2,42 mmol) en 10 ml de DMSO y se añadieron diclorhidrato de (E)-but-2-eno-1,4-diamina (0,38 g, 2,42 mmol) seguido por DIPEA (3,38 ml, 19,33 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 12 h. Después se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua y el producto precipitó como un sólido que se filtró y se secó. CL-EM: m/z = 469,09 (M+H)⁺

35 Etapa 4: síntesis de (E)-1,13-diamino-11-ciano-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3-carboxamida



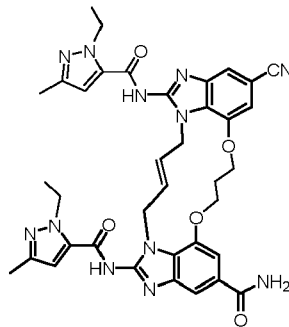
Se disolvió (E)-11-ciano-1,13-dinitro-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3-carboxamida (1 g, 4,27 mmol) en una mezcla de 25 THF y 10 ml de MeOH y se añadió una disolución de hidrosulfito de sodio (7,43 g, 42,7 mmol) en 50 ml de agua a la misma a 0°C seguido por disolución acuosa de amoniaco (9,24 ml, 107 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y, tras completarse la reacción tal como se evaluó a partir de CL-EM, se concentraron los compuestos volátiles, y se extrajo el residuo con una mezcla de 1:1 de THF y acetato de etilo de manera repetida. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto que se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM: m/z = 409,29 (M+H)⁺

Etapa 5: síntesis de dibromhidrato de (E)-1,15-diamino-4-ciano-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamida



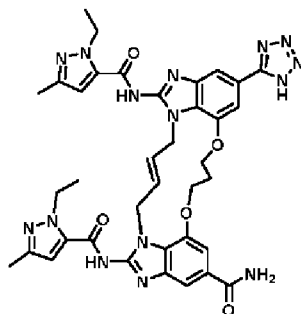
Se suspendió (E)-1,13-diamino-11-ciano-7,8,14,15,18,19-hexahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12]dioxo[4,9]diazaciclopentadecin-3-carboxamida (700 mg, 1,714 mmol) en 50 ml de DMF y se añadió bromuro cianico (1,8 g, 17,14 mmol) a la misma. Se dejó agitar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y la suspensión se convirtió lentamente en una disolución homogénea de color verde. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL-EM. Tras completarse, se concentró la DMF a presión reducida y se lavó el sólido obtenido con una mezcla de MeCN-MeOH (7:3) y se filtró para obtener el producto como la sal de dibromhidrato. CL-EM: m/z = 459,29 (M+H)⁺

Etapa 6: (E)-N,N'-(12-carbamoil-4-ciano-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida)



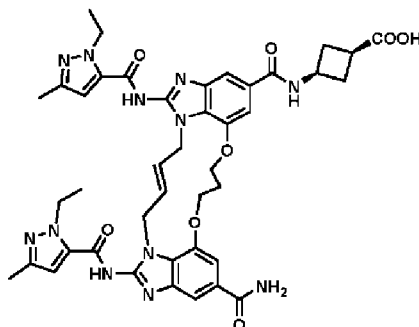
Se disolvieron dibromhidrato de (E)-1,15-diamino-4-ciano-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxo-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamida (150 mg, 0,24 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (112 mg, 0,72 mmol) en 5 ml de NMP y se añadió DIPEA (0,34 ml, 1,93 mmol) a los mismos seguido por HATU (276 mg, 0,725 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a T. A. seguido por 130°C en un microondas durante 1 h. Tras completarse la reacción, se vertió la mezcla de reacción en una disolución fría saturada de salmuera y se filtró el sólido marrón precipitado. Se lavó el sólido varias veces con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto puro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,96 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 - 7,31 (m, 4H), 6,56 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,62 - 4,32 (m, 9H), 2,29 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,32 - 1,22 (m, 6H); CL-EM: m/z = 731,65 (M+H)⁺

Etapa 7: (E)-N,N'-(12-carbamoil-4-(1H-tetrazol-5-il)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida)



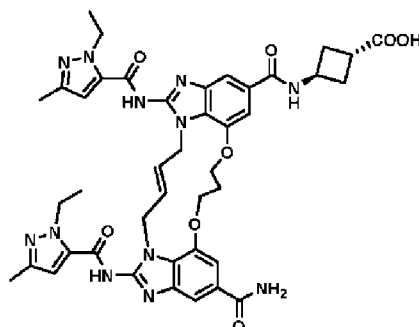
Se disolvió (E)-N,N'-(12-carbamoil-4-ciano-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida) (170 mg, 0,233 mmol) en 10 ml de DMF en un tubo sellado. Se añadieron azida de sodio (378 mg, 5,82 mmol) y cloruro de amonio (311 mg, 5,82 mmol) y se calentó la mezcla de reacción durante 4 h a 120°C. Tras completarse la reacción, se eliminó la DMF por destilación y se añadió agua, dando como resultado la precipitación del producto bruto. Se filtró el sólido y se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el producto puro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,99 - 12,85 (m, 2H), 8,01 (s.a., 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s.a., 1H), 6,55 (s, 2H), 5,61 - 5,45 (m, 2H), 4,90 (s.a., 4H), 4,60 - 4,50 (m, 4H), 4,50 - 4,32 (m, 4H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,31 - 1,25 (m, 6H); CL-EM: m/z = 774,16 (M+H)⁺

Ejemplo 55: ácido (1S,3S)-3-((E)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)ciclobutano-1-carboxílico (compuesto 55)



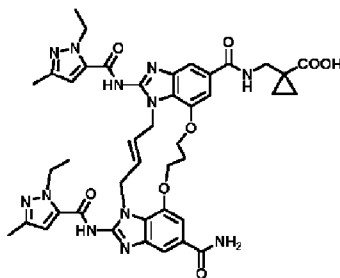
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y (1S,3S)-3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo (producto intermedio 18) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 35. (Rendimiento = 25 mg, 54 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 2H), 8,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,43 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 2,46 (t, J = 4,8 Hz, 5H), 2,27 (dd, J = 20,0, 9,5 Hz, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,34 - 1,20 (m, 6H). CL-EM: m/z = 847,05 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 91,42 %

Ejemplo 56: ácido (1R,3R)-3-((E)-4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)ciclobutano-1-carboxílico (compuesto 56)



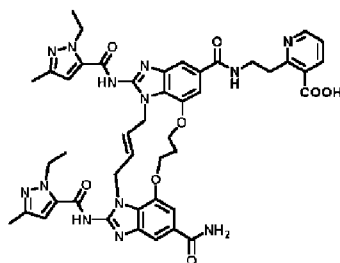
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y (1R,3R)-3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo (producto intermedio 19) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 35. (Rendimiento = 18 mg, 7 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,85 (s, 3H), 8,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 12,9, 1,2$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J = 18,8, 1,4$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,56 (dq, $J = 21,0, 7,5$ Hz, 5H), 4,44 (s, 4H), 2,42 - 2,22 (m, 5H), 2,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 5H), 1,31 - 1,16 (m, 8H). CL-EM: $m/z = 847,05$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 91,06 %

Ejemplo 57: síntesis de ácido (E)-1-((12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)metil)ciclopropano-1-carboxílico (compuesto 57)



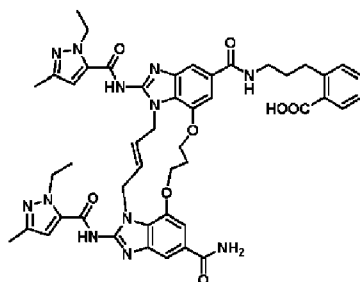
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 1-cianociclopropano-1-carboxilato de etilo (producto intermedio 20) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 35. (Rendimiento = 22 mg, 17 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,37 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,43 (q, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,30 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 7H), 1,07 (q, $J = 3,8, 3,3$ Hz, 2H), 0,96 (q, $J = 4,3, 3,9$ Hz, 2H). CL-EM: $m/z = 847,05$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; pureza mediante HPLC: 99,57 %

Ejemplo 58: ácido (E)-2-(2-(4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)etil)nicotínico (compuesto 58)



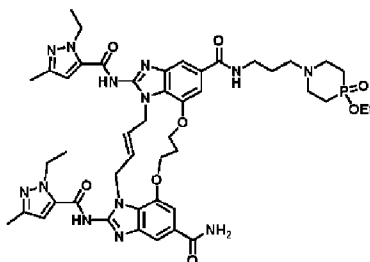
Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)nicotinato de metilo (producto intermedio 21) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 35. (Rendimiento = 14 mg, 8,3 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,61 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 28,5, 1,3$ Hz, 3H), 7,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 4,89 (s, 3H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 4,44 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H), 3,72 (q, $J = 6,6$ Hz, 3H), 3,49 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 11H), 2,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,08 (s, 5H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). CL-EM: $m/z = 898,90$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza mediante HPLC: 99,20 %

Ejemplo 59: ácido (E)-2-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)benzoico (compuesto 59)



Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 2-(3-aminopropil)benzoato de metilo (producto intermedio 22) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 35. (Rendimiento = 25 mg, 16 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s.a., 3H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 6,54 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,42 (s.a., 4H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H); CL-EM: m/z = 911,06 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 98,37 %

Ejemplo 60: sal de clorhidrato de (E)-N-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 60)



Se sintetizó a partir del producto intermedio 1 y 2-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (producto intermedio 23) siguiendo un procedimiento análogo descrito para la síntesis del ejemplo 28. (Rendimiento = 12 mg, 15,7 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,80 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (s.a., 1H), 7,71 (s, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s.a., 1H), 6,57 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 5,57 - 5,43 (m, 2H), 4,89 (s.a., 4H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,45 (q, J = 5,3 Hz, 4H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,83 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,28 - 3,11 (m, 4H), 2,34 - 2,21 (m, 4H), 2,09 (s, 6H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,34 - 1,21 (m, 9H); CL-EM: m/z = 92,50 (M+H)⁺; pureza mediante HPLC: 98,37 %

Ensayo biológico - Determinación de la solubilidad aparente / solubilidad cinética extendida mediante UHPLC

Preparación de muestra de prueba: se pesaron aproximadamente 0,5 mg de la muestra de prueba y se transfirieron por duplicado a insertos de vidrio de 1 ml de placas de 96 pocillos. Se añadieron 5 μl de DMSO y 1 ml de tampón de fosfato. Se dejó equilibrar en un agitador orbital a 37°C durante 24 h. Después, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se centrifugó la placa de 96 pocillos (a 240 x 10 r. p. m. durante 20 min) y se llevó el material de sobrenadante a una placa de recogida, se cubrió con lámina de aluminio resistente al calor o se llevó directamente el material de sobrenadante a un vial de muestra de HPLC.

Se inyectó diluyente como blanco y disoluciones de linealidad por duplicado. Se registraron los cromatogramas y se representó gráficamente la curva de calibración, de concentración (eje de las X) frente al área (eje de las y). El coeficiente de correlación para la curva de calibración no debe ser menor de 0,95. Si se cumplen los criterios anteriores, entonces se inyectan las muestras de prueba y se registran los cromatogramas. En caso de observarse picos saturados, entonces se diluye la muestra de prueba con diluyente según sea apropiado.

Se calcula la pendiente y la ordenada en el origen de la curva de calibración. A partir de la curva patrón, se determina la solubilidad de la muestra en μM (micromolar).

Los compuestos eran solubles tal como se muestra en la tabla 2 a continuación, lo cual es una característica esencial para la administración (tal como administración intravenosa) de agonistas de STING.

Tabla 2. Datos de solubilidad

N.º de compuesto	Solubilidad (micromolar)
2 (sal de sodio)	3569
3 (sal de sodio)	928
4	149
5 (sal de sodio)	1120
6 (sal de sodio)	3499
8 (sal de sodio)	5229
9	100
10	631
11	98
12 (sal de sodio)	14227

14 (sal de sodio)	6799
16 (sal de sodio)	243
18 (sal de sodio)	250

Ensayo biológico - Estimulación de señalización de STING humano en línea celular THP1

5 Se sometieron a prueba compuestos para determinar su potencial de activación de STING usando la línea celular indicadora basada en SEAP THP1-Blue™ ISG humana (Invivogen). En resumen, se trataron células THP1-Blue ISG (100.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos con concentraciones variables de compuestos de prueba y de referencia y se incubaron a 37°C con CO₂ al 5 % durante 18-20 horas. También se establecieron las células de control sin tratar. Tras la incubación, se sometió a prueba el sobrenadante celular para determinar la actividad de SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) usando el reactivo de sustrato QuantiBlue™ (Invivogen). Se cuantificó la
10 formación de producto de color azul midiendo la absorbancia a una longitud de onda de 620 nm usando el lector PheraStar/Tecan. Se representó gráficamente el promedio de lecturas por duplicado para cada punto de datos en GraphPad prism 6 frente a la concentración de compuesto de prueba o de referencia para calcular el valor de CE₅₀. Se estimaron las veces de inducción de SEAP o aumento de luminiscencia en diferentes puntos de datos frente al conjunto de control de células sin estimular.

15 Los compuestos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 14, 16 y 18 han mostrado un valor de CE₅₀ que oscila desde 1 hasta 10 nM.

Los compuestos 1, 7, 9, 10, 17, 19, 20 y 22 han mostrado un valor de CE₅₀ que oscila desde 11-100 nM.

20 Los compuestos 13, 15, 21, 23, 24, 25, 26 y 27 han mostrado un valor de CE₅₀ de 101 nM - 2,5 micromolar.

Cuantificación de la secreción de citocinas en sangre completa de ratón o ser humano en respuesta a agonistas de STING

25 Se sometieron a prueba compuestos para determinar su capacidad para inducir la secreción de citocinas, particularmente IFNβ en sangre completa de ratón o ser humano. Se extrajo sangre de ratón a partir de ratones C57 usando heparina como anticoagulante. Se extrajo sangre de ser humano en recipientes Vacutainer que contenían heparina de sodio. Se diluyó la sangre de ratón o ser humano en una razón de 1:3 (cuatro veces) con medio RPMI libre de suero que contenía disolución de penicilina-estreptomina 2X. Se sembró sangre completa diluida (150 μl)
30 en placas con fondo en U y se le añadieron 50 μl de compuesto de prueba preparado en medio RPMI y se mezcló dos veces con una pipeta seguido por incubación de la placa a 37°C durante 4 h (ratones) y 5 h (ser humano). Se añadieron compuestos de prueba a una concentración final de 3 μM. Tras el periodo de incubación, se centrifugaron las muestras a 2500 r. p. m. durante 5 min y se recogió el sobrenadante y se transfirió a una placa de fondo en V y se almacenó inmediatamente a -80°C. Se procesaron las muestras para la cuantificación de IFNβ mediante ELISA usando
35 kits comercialmente disponibles que miden o bien IFNβ de ratón (ELISA de IFN beta de ratón VeriKine, PBL assay science, n.º de catálogo 42400-2) o bien IFNβ humano (ELISA de IFN beta de ser humano VeriKine, PBL assay science, n.º de catálogo 41410-2), respectivamente. Los niveles de IFNβ se expresan en pg/ml.

40 En el ensayo de sangre completa de ratón, los compuestos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16 y 18 han mostrado una secreción de IFNβ que oscila desde 200-1000 pg/ml a una concentración de 1 μM en el punto de tiempo de 4 h.

En el ensayo de sangre completa de ser humano, los compuestos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16 y 18 han mostrado una secreción de IFNβ que oscila desde 200-600 pg/ml a una concentración de 3 μM en el punto de tiempo de 5 h.

45 Efecto de compuestos sobre el volumen tumoral en modelo de ratones BALB/c con aloinjerto de CT26 mediante administración intravenosa (i.v.)

Ratones BALB/c hembra sanos en el grupo de edad de 5-8 semanas procedían de la Research Animal Facility (RAF).
50 Se alojaron estos ratones en jaulas ventiladas individuales (IVC) en la sala de animales de experimentación y se aclimataron durante no menos de 5 días antes de la inoculación de células. Todas las actividades experimentales se llevaron a cabo dentro de la cabina de bioseguridad para garantizar la esterilidad. En condiciones asépticas, se generó un modelo de tumor de aloinjerto mediante inoculación a los ratones BALB/c de una suspensión de 0,1 millones de células individuales CT26 (modelo de cáncer colorrectal), usando una jeringa desechable de 1 ml equipada con una
55 aguja estéril 26G ½". A cada ratón se le inocularon 100 μl de suspensión de células CT26 en medio de solución salina tamponada con fosfato (PBS), por vía subcutánea en la región del costado derecho. Se aleatorizaron los ratones en diferentes grupos, tras la inoculación de células, con una media aproximadamente igual y una variación igual (E.E.M.) de volúmenes tumorales en diversos grupos de tratamiento incluyendo el grupo de control de vehículo.

60 Se midió el tamaño tumoral con calibre Vernier cuando el tumor pasó a ser palpable. Se calculó el volumen tumoral (V. T.) usando la fórmula:

ES 2 989 915 T3

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = (L \times W^2) / 2$$

donde, L- longitud del tumor, W- anchura del tumor

5 Se seleccionaron ratones y se aleatorizaron, basándose en el volumen tumoral, en el n.º requerido de grupos con una media aproximadamente igual mean y variación igual en el día 1 de tratamiento, tras la inoculación de células tumores. Se trataron todos los grupos de estudio por vía intravenosa en los días 1, 4 y 8 del calendario de dosificación, a través de la vena de la cola lateral a un volumen de dosis de 5 ml/kg.

10 Se midieron los tamaños tumorales con un calibre Vernier dos veces por semana y se registraron los pesos corporales de los ratones cada día.

Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% TGI) usando la fórmula:

$$15 \quad \% \text{ TGI} = [1 - (T_f - T_i) / (C_f - C_i)] \times 100$$

donde T_f y T_i son los volúmenes tumorales de prueba final e inicial, respectivamente, y C_f y C_i son los volúmenes tumorales medios de control final e inicial, respectivamente.

20 Se calculó el porcentaje de regresión tumoral (% TR) usando la fórmula:

$$\% \text{ TR} = [(V. T. \text{ inicial} - V. T. \text{ final}) / (V. T. \text{ inicial})] \times 100$$

donde V. T. = volumen tumoral

25 Se calculó el cambio de peso corporal (%) usando la fórmula:

$$\text{Cambio de peso corporal (\%)} = [(P. C. \text{ final}) - (P. C. \text{ inicial}) / P. C. \text{ inicial}] \times 100$$

30 donde P. C. = peso corporal

Las figuras 1A y 1B muestran el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 2, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral y cambio de peso corporal, respectivamente, indicando que el compuesto 2 reduce el volumen tumoral, mostrando 7 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 2 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

Las figuras 2A y 2B muestran el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 6, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral y cambio de peso corporal, respectivamente, indicando que el compuesto 6 reduce el volumen tumoral, mostrando 7 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 6 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

Las figuras 3A y 3B muestran el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 8, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral y cambio de peso corporal, respectivamente, indicando que el compuesto 8 reduce el volumen tumoral, mostrando 5 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 8 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

Las figuras 4A y 4B muestran el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 12, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26, sobre la reducción del volumen tumoral y cambio de peso corporal, respectivamente, indicando que el compuesto 12 reduce el volumen tumoral, mostrando 8 de 10 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 12 se administró a los sujetos (n=10) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

Las figuras 5A y 5B muestran el efecto de un compuesto representativo de la invención, el compuesto 14, en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 sobre la reducción del volumen tumoral y cambio de peso corporal, indicando que el compuesto 14 reduce el volumen tumoral, mostrando 6 de 9 sujetos regresión tumoral completa. El compuesto 14 se administró a los sujetos (n=9) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

La figura 6 muestra el efecto del compuesto 2 a alta dosis en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 en el que el compuesto 2 a dos dosis diferentes reduce el volumen tumoral (las líneas del gráfico para las dos dosis del compuesto 2 se solapan). El compuesto 2 se administró a los sujetos (n=10) a la dosis indicada en los días 1, 4 y 8.

Adicionalmente, más del 75 % de los ratones mostraron más del 70 % de regresión tumoral tras el día 21 en el modelo de ratones BALB/c con aloinjerto ectópico de CT26 cuando se dosifican los compuestos 2, 6, 8, 12 o 14 a 0,375 mpk (mg/kg), o se dosifica el compuesto 2 a 1,5 mpk (mg/kg) o 3 mpk (mg/kg). Además, el compuesto 2 mantuvo una alta eficacia incluso a 3 mpk (mg/kg) sin ningún efecto significativo sobre el peso corporal (<10 %).

Determinación de perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos y estimación de la infiltración de células inmunitarias en tumores tras el tratamiento con los compuestos 2, 6, 8, 12 y 14

Se determinaron los niveles de citocinas en suero y en tumor y las concentraciones de compuesto correspondientes en plasma de ratón tras la administración intravenosa de una única dosis en ratones portadores de tumor CT26 (carcinoma colorrectal murino). En resumen, a ratones BALB/c no sometidos previamente a experimentación en el grupo de edad de 6-8 semanas se les inocularon con 0,1 millones de células CT-26/animal en solución salina tamponada con fosfato (PBS), por vía subcutánea. Tras alcanzar un volumen tumoral de 150-300 mm³, se administró a los animales una única dosis i.v. de vehículo, compuestos de prueba, compuesto 2, compuesto 6, compuesto 8, compuesto 12 y compuesto 14 a 0,375 mg/kg, en un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se extrajeron muestras de sangre y de tumor a diversos puntos de tiempo hasta 24 h tras la dosis. Se homogeneizaron las muestras de tumor y se prepararon para la estimación de citocinas (ELISA) y se determinó la concentración de compuesto mediante CL-EM/EM. Se congelaron inmediatamente alícuotas de suero y muestras de tumor y se almacenaron a -80°C hasta su análisis adicional. Se evaluaron las muestras de suero y tumor para determinar interferón beta (IFN β), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) usando kits de R & D Systems (kits de IL-6 y TNF α de ratón Quantikine) y PBL Biosciences (kit de IFN β de ratón Verikine).

Análisis de citocinas a partir de muestras de suero de ratón: para la estimación de IL-6 y TNF α , se aplicaron 50 μ l de muestras de prueba o control o patrón interno a pocillos por duplicado y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente, seguido por aspiración y lavado cuatro veces con 400 μ l de tampón de lavado. Se añadieron 100 μ l de disolución de conjugado de IL-6 o TNF α de ratón y se incubaron adicionalmente durante 2 h a temperatura ambiente y seguido posteriormente por 4 ciclos de lavado. Se añadieron 100 μ l de disolución de sustrato a cada pocillo con adición de disolución de parada después de 30 min. Se midió la densidad óptica a 450 nm, se calculó el promedio y se usó para cálculos adicionales tras la resta de los controles de blanco respectivos. Se determinaron las concentraciones de citocinas mediante interpolación de la densidad óptica de muestras en la curva patrón de referencia usando ajuste de curva logístico de cuatro parámetros (4-PL). Se normalizaron las concentraciones de citocinas con respecto a sus factores de dilución respectivos y se representaron en pg/ml. Para la estimación de IFN β , se aplicaron 100 μ l de muestra de prueba o controles o patrón interno a los pocillos por duplicado y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente seguido por tres lavados y adición de la disolución de anticuerpo anti-IFN β de ratón con una incubación adicional de 1 h. Esto estuvo seguido por adición de disolución de peroxidasa del rábano (HRP) y tres lavados, adición posterior de sustrato de TMB y lectura de la densidad óptica a 450 nm. Se restó el blanco de las densidades ópticas y se interpolaron con respecto al patrón de referencia usando el ajuste de curva logístico de cuatro parámetros (4-PL). Se normalizaron las concentraciones de citocinas con sus factores de dilución respectivos y se representaron en pg/ml. Las tablas 4 y 5 indican los niveles de citocinas para los compuestos 2, 6, 8, 12, y 14 en suero y tumor a diferentes dosis administradas.

Análisis de citocinas para muestras de tumor: se homogeneizaron muestras de tumor en un homogeneizador basado en perlas y se prepararon lisados con tampón complementado con Triton X-100 al 1 % e inhibidores de proteasa. Se estimaron los niveles de citocinas mediante ELISA y se expresan como pg/g de tumor.

Bioanálisis de muestras de plasma y tumor: se determinaron las concentraciones en plasma y tumor de compuestos de prueba mediante método de CL-EM/EM. Se homogeneizaron muestras de tumor usando un homogeneizador basado en perlas. Se extrajeron homogeneizados de muestras de plasma y de tumor usando el método de precipitación de proteínas con disolución orgánica que contenía patrones internos respectivos. Se determinaron las concentraciones en plasma y tumor con respecto a una curva de calibración respectiva. La tabla 3 indica la concentración del compuesto 2 en plasma y tumor a diferentes dosis administradas. La tabla 4 indica la concentración de los compuestos 6, 8, 12, y 14 en plasma y tumor a diferentes dosis administradas. La tabla 5 indica niveles de citocinas para el compuesto 2 en suero y tumor a diferentes dosis. La tabla 6 indica niveles de citocinas para los compuestos 6, 8, 12 y 14 en suero y tumor a 0,375 mpk.

Los compuestos han mostrado un aclaramiento más lento en tumor que en plasma, lo cual también se refleja en los niveles de citocina superiores en tumor en comparación con suero. Además, se observaron niveles significativos de citocinas en tumor incluso a las 24 h. El compuesto 2 mostró niveles sostenidos en tumor y también se correlacionó con niveles de citocinas sostenidos, ofreciendo por tanto una tolerabilidad superior.

Tabla 3. Concentración del compuesto 2 en plasma y tumor a diferentes dosis

Compuesto 2 (mg/kg)	Tiempo (h)	Conc. en plasma (μ M)	Conc. en tumor (μ M)
0,093	3,5	0,11 \pm 0,01	0,07 \pm 0,02
	8	0,03 \pm 0,00	0,06 \pm 0,03
0,187	3,5	0,22 \pm 0,02	0,09 \pm 0,02
	8	0,04 \pm 0,01	0,12 \pm 0,08
0,375	3,5	0,47 \pm 0,06	0,23 \pm 0,12
	8	0,08 \pm 0,01	0,14 \pm 0,05
	12	0,05 \pm 0,01	0,11 \pm 0,06

Tabla 4. Concentración de los compuestos 6, 8, 12 y 14 en plasma y tumor a 0,375 mpk

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Tiempo (h)	Conc. en plasma (μM)	Conc. en tumor (μM)
Compuesto 6	0,375	3,5	0,44 \pm 0,14	0,29 \pm 0,12
		8	0,13 \pm 0,06	0,25 \pm 0,04
		12	0,05 \pm 0,01	0,20 \pm 0,05
		24	0,01, BLQ, BLQ	0,26 \pm 0,03
Compuesto 8	0,375	3,5	0,04 \pm 0,01	0,09 \pm 0,01
		8	0,02 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01
		12	0,02 \pm 0,01	0,06 \pm 0,00
		24	BLQ	BLQ
Compuesto 12	0,375	3,5	0,44 \pm 0,05	0,36 \pm 0,13
		8	0,18 \pm 0,05	0,19 \pm 0,08
		12	0,09 \pm 0,02	0,30 \pm 0,12
		24	0,02 \pm 0,00	0,13 \pm 0,04
Compuesto 14	0,375	3,5	0,45 \pm 0,07	0,17 \pm 0,02
		8	0,09 \pm 0,01	0,13 \pm 0,02
		12	0,07 \pm 0,06	0,16 \pm 0,06
		24	BLQ	0,18 \pm 0,06

5 Tabla 5. Niveles de citocinas para el compuesto 2 en suero y tumor a diferentes dosis

Compuesto 2 (mg/kg)	Tiempo (h)	Citocinas en suero (pg/ml)			Citocinas en tumor (pg/g)		
		IFN β	IL-6	TNF α	IFN β	IL-6	TNF α
0,093	3,5	446	1323	261	4000	4580	2460
	8	64	662	210	955	1100	637
0,187	3,5	1920	3139	574	4169	4798	3201
	8	127	738	136	962	2244	531
0,375	3,5	8540	6014	1242	8044	8103	6074
	8	263	1201	160	1723	2715	617
	12	14	372	50	323	2794	298

Tabla 6. Niveles de citocinas para los compuestos 6, 8, 12 y 14 en suero y tumor a 0,375 mpk

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Tiempo (h)	IFN β en suero	IFN β en tumor
Compuesto 6	0,375	3,5	3375 \pm 528,4	6931 \pm 1236,8
		8	215 \pm 39,9	1814 \pm 369,3
		12	BLQ	1916 \pm 842,7
		24	BLQ	506 \pm 239,1
Compuesto 8	0,375	3,5	20553 \pm 3011,24	7975 \pm 1164,2
		8	307 \pm 64,6	1182 \pm 321,2
		12	43 \pm 33,5	284 \pm 84,2
		24	BLQ	197 \pm 84,7
Compuesto 12	0,375	3,5	4248 \pm 706	6190 \pm 687,0
		8	568 \pm 48,6	1144 \pm 128,9
		12	16 \pm 15,7	789 \pm 378,2
		24	BLQ	94 \pm 48,3
Compuesto 14	0,375	3,5	768 \pm 330,8	2433 \pm 653,8
		8	415 \pm 8,7	2137 \pm 261,8
		12	5 \pm 5	752 \pm 126,6
		24	BLQ	380 \pm 239

10 Estimación de infiltración de células inmunitarias en tumores: se trataron ratones Balb/c portadores de tumor CT-26 por vía intravenosa con 0,375 mg/kg de compuestos de prueba y se procesaron sangre y tumores para el análisis de células T CD8⁺, CD3⁺ y CD45⁺ a las 24 h y 96 h tras el inicio del tratamiento. Se sometieron muestras de sangre a lisis de RBC y se recuperaron las células mediante centrifugación. Tras el lavado con PBS, se bloquearon las células usando anticuerpo de bloqueo TruStain FcX™ y se tiñeron con anticuerpos anti-CD45, anti-CD3 y anti-CD8 marcados con fluoróforos. Se trituraron muestras de tumor y se sometieron a digestión tisular usando disolución de colagenasa IV recién preparada (1 mg/ml) que contenía ADNasa (0,05 mg/ml) durante 1-1,5 h a 37°C y 150-200 rpm. Se preparó una suspensión de células individuales filtrándola a través de una malla de 100 μm y se comprobó para determinar la viabilidad celular. Se tiñeron las células con diversos anticuerpos tal como se mencionó anteriormente. Se analizaron

15

los subconjuntos de células T diferenciados en FACS Canto II (BD) y se calculó el porcentaje de cada población tras la selección inicial de población de linfocitos CD45⁺.

5 El tratamiento con una única dosis i.v. de 0,375 mg/kg con el compuestos 2 (figuras 7A y 7B), 6, 8 o 12 condujo a un aumento del % de células T CD3⁺CD8⁺ que infiltraron en el tumor en comparación con el grupo tratado con vehículo 96 h tras el inicio del tratamiento, tabla 7.

10 Por ejemplo, la figura 7A muestra una representación gráfica de citometría de flujo del porcentaje de infiltración de células T CD3⁺CD8⁺ en el tumor 96 h tras el tratamiento con vehículo (DMA (10 %) : CrEL (10 %) : PEG300 (20 %) : solución salina n. (60 %)). La figura 7B muestra datos representativos de una representación gráfica de citometría de flujo del porcentaje de infiltración de células T CD3⁺CD8⁺ en el tumor 96 h tras el tratamiento con un compuesto representativo de la invención, el compuesto 2, indicando un porcentaje superior de infiltración de células T con respecto al de control de vehículo.

15 Tabla 7. % de infiltración de células T CD3⁺CD8⁺ en tumor 96 h tras el tratamiento

Tratamiento	% de células T CD3 ⁺ CD8 ⁺
Vehículo	5,3 ± 0,8
Compuesto 2 (0,375 mg/kg)	11,2 ± 0,2
Vehículo	8,8 ± 1,6
Compuesto 8 (0,375 mg/kg)	15,5 ± 2,2
Compuesto 6 (0,375 mg/kg)	13,9 ± 1,3
Vehículo	4,4 ± 0,6
Compuesto 12 (0,375 mg/kg)	12,2 ± 0,5

Tratamiento de tipos de modelo de cáncer

20 Se crean una variedad de modelos de tumor de cáncer usando los métodos descritos en el párrafo anterior modificado para una gama de tipos de cáncer. Se aplican aloinjertos de líneas de células cancerosas en ratones usando métodos conocidos. Se espera que el tamaño tumoral en ratones tras la administración de los compuestos de fórmula (II) se reducirá con respecto al control de vehículo. Los siguientes tipos de células pueden servir como modelos para diversos tipos de cáncer: 4-T1 y EMT-6 (cáncer de mama), B16BL6 y B16F10 (melanoma), H22 (hígado), RM1 (próstata) y Pan02 (cáncer pancreático).

30 Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no se pretende que el uso de tales términos y expresiones excluya ningún equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención tal como se reivindica. Por tanto, se entenderá que, aunque la invención se ha dado a conocer específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcional, los expertos en la técnica pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos dados a conocer en el presente documento, y que se considera que tales modificaciones y variaciones están dentro del alcance de esta invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

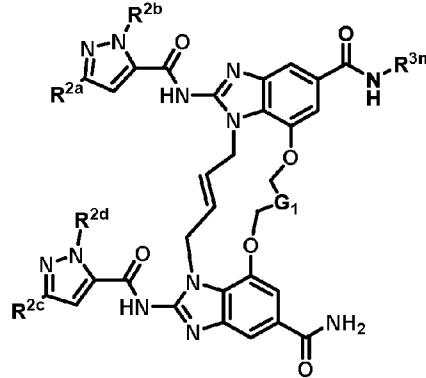
35 La invención se ha descrito de manera amplia y genérica en el presente documento. Cada uno de los agrupamientos de subgéneros y especies más estrechos que se encuentran dentro de la divulgación genérica también forman parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier objeto del género, independientemente de si el material eliminado se menciona específicamente en el presente documento o no.

40 Otras realizaciones están dentro de las siguientes reivindicaciones. Además, cuando características o aspectos de la invención se describen en cuanto a grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de ese modo en cuanto a cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su hidrato o solvato del mismo,

5



(II)

en la que,

- 10 R^{3m} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido;

G₁ se selecciona independientemente de -CH₂- o ,

- 15 el anillo A es heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y cicloalquilo monocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido; cuando el grupo "alquilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo (=O), alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -N(R⁴)₂, -C(=O)OH, -N(H)-SO₂-alquilo y -OR⁴;

25 cuando el grupo "carbociclo" o "cicloalquilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, perhaloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -N(R⁴)₂, -C(=O)OH y -OR⁴;

30 cuando el grupo "heterociclo" o "heterociclilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, perhaloalquilo, heterociclilo, -OR⁴, -OP(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)R^{4a}, -SO₂R^{4a}, -C(=O)OH, -C(=O)N(H)R⁴, -C(=O)N(alquilo)R⁴, -N(H)C(=O)R^{4a}, -N(H)-SO₂-alquilo, -N(H)R⁴ y -N(alquilo)R⁴;

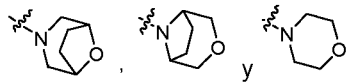
35 cuando el grupo "arilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -SO₂-alquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -OP(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)R^{4a} y -C(=O)OH;

40 cuando el grupo "heteroarilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -SO₂-alquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -OP(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)R^{4a} y -C(=O)OH;

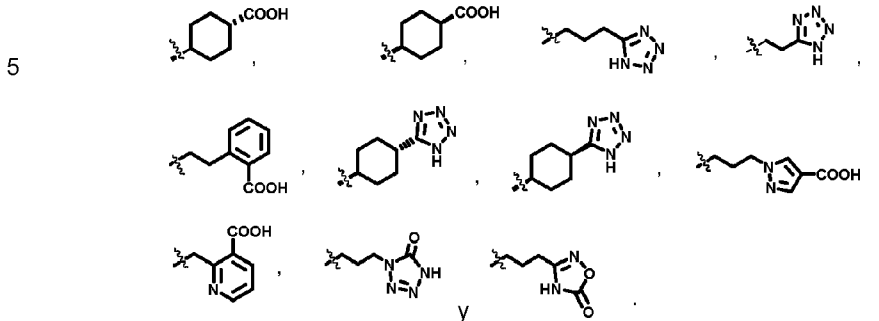
cada R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

- 45 cada R^{4a} se selecciona independientemente de alquilo y cicloalquilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A se selecciona de



3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{3m} se selecciona de



4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

ácido (1S,4S)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 1);

ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 2);

(E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 3);

(E)-N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 4);

ácido (E)-2-(2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)etil)benzoico (compuesto 5);

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 6);

(E)-N-((1S,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 7);

ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 8);

ácido (E)-2-((12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)metil)nicotínico (compuesto 9);

(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 10);

(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 11);

ES 2 989 915 T3

- (8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 12);
- 5 (8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 13);
- 10 ácido (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 14);
- 15 ácido (1R,4R)-4-((8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 15);
- 20 (8S,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 16);
- (8R,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 17);
- 25 ácido 1-(3-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 18);
- 30 ácido 1-(3-((8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 19);
- 35 ácido (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 20);
- 40 (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 21);
- (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 22);
- 45 ácido (E)-1-(3-(8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 23);
- 50 (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 24);
- (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 25);
- 55 ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 26);
- 60 ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 27);
- 65 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-morfolinoetil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 28);

- (E)-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carbonil)glicina (compuesto 29);
- 5 (E)-N-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 30);
- 10 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-morfolinopropil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 32);
- 15 (E)-N-(3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 33);
- 20 (E)-N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)butil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 34);
- 25 (E)-(2-(4-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-12-carboxamido)etil)-L-prolina (compuesto 35);
- 30 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 36);
- 35 (E)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 37);
- 40 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(4-morfolinobutil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 38);
- 45 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-fluoropiperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 39);
- 50 (R,E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 41);
- 55 (S,E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 42);
- 60 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 44);
- 65 E)-N-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 45);
- (E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 46);
- (E)-N-(3-(1,1-dioxidotiormorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 47);
- (E)-N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 48);

(E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(piridin-2-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 50);

5 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 51);

10 (E)-N-(3-(3,3-dimetilmorfolino)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 52);

15 (E)-N,N'-(12-carbamoil-4-(1H-tetrazol-5-il)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (compuesto 54);

ácido (1S,3S)-3-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclobutano-1-carboxílico (compuesto 55);

20 ácido (1R,3R)-3-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclobutano-1-carboxílico (compuesto 56);

25 ácido (E)-1-((12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)metil)ciclopropano-1-carboxílico (compuesto 57);

30 ácido (E)-2-(2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)etil)nicotínico (compuesto 58);

35 ácido (E)-2-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)benzoico (compuesto 59);

(E)-N-(3-(4-etoxi-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 60).

40 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se selecciona de:

45 ácido (1S,4S)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 1);

ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 2);

50 (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 3);

55 (E)-N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 4);

ácido (E)-2-(2-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)etil)benzoico (compuesto 5);

60 (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 6);

ES 2 989 915 T3

- (E)-N-((1S,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 7);
- 5 ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 8);
- 10 ácido (E)-2-((12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)metil)nicotínico (compuesto 9);
- 15 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 10);
- 20 (E)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 11);
- (8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 12);
- 25 (8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 13);
- 30 ácido (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 14);
- 35 ácido (1R,4R)-4-((8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 15);
- (8S,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 16);
- 40 (8R,E)-N4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 17);
- 45 ácido 1-(3-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 18);
- 50 ácido 1-(3-((8R,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 19);
- 55 ácido (1R,4R)-4-((E)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 20);
- (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 21);
- 60 (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 22);

- ácido (E)-1-(3-(8-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 23);
- 5 (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 24);
- 10 (E)-N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 25);
- 15 ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 26);
- 20 ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8-morfolino-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 27).
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se selecciona de:
- 25 ácido (1R,4R)-4-((E)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 2);
- 30 (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 6);
- 35 ácido (E)-1-(3-(12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)propil)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 8);
- 40 (8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4,12-dicarboxamida (compuesto 12);
- 45 ácido (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-12-carbamoil-1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,19-tetrahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']diinden-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto 14).
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado en el que la activación de STING resulta beneficiosa en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el uso administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
9. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o estado es cáncer o una o más enfermedades infecciosas.
10. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o estado es cáncer, y en el que el cáncer es uno o más tumores sólidos, leucemia, linfoma o una combinación de los mismos.
11. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o estado es una o más enfermedades infecciosas, en el que las enfermedades infecciosas son infección viral, infección bacteriana o una combinación de las mismas.
12. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de cáncer según la reivindicación 10, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de cerebro, cáncer renal,

- 5
10
15
20
25
30
35
40
- cáncer testicular, cáncer de uretra, cáncer rectal, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de pene, cáncer vaginal, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hígado, tumores estromales gastrointestinales, cáncer urotelial, cáncer de tiroides, cáncer de glándula paratiroidea, cáncer adrenal, cáncer de huesos, cáncer de boca, cáncer de ovarios, cáncer uterino, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer endometrial, cáncer de vesícula biliar, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer orofaríngeo, cáncer de ganglios linfáticos, glioblastoma, astrocitoma, glioblastoma multiforme o sarcomas de tejido blando, fibrosarcoma, condrosarcoma, hemangioma, teratoma, lipoma, mixoma, fibroma, rabdomioma, teratoma, colangiocarcinoma, mieloma, sarcoma de Ewing, mieloma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de zona marginal, linfoma de células T cutáneo, linfoma del SNC, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma linfoplasmocítico, linfoma difuso de células grandes (DLBCL), linfoma de células T periférico, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma mediastinal primario, micosis fungoide, linfoma de células pequeñas no hendidas, linfoma linfoblástico, linfoma inmunoblástico, derrame linfomatoso primario, linfomas asociados con VIH (o relacionados con SIDA), leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, leucemia de células T linfoblástica, leucemia mieloblástica aguda, leucemia de células pilosas, leucemia neutrófila crónica, leucemia de células del manto, leucemia megacariocítica aguda, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, eritroleucemia, plasmocitoma, leucemia promielocítica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, leucemia mielógena crónica, policitemia vera, trombocitemia, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica, leucemia de células pilosas, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de Castleman, leucemia neutrófila crónica, leucemia inmunoblástica de células grandes y plasmocitoma.
13. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una infección viral según la reivindicación 11, en el que la infección viral es infección por VIH, VPH, VHC, VHB, alfavirus, rotavirus o influenza.
14. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado según la reivindicación 8, en el que el compuesto se usa con una o más terapias adicionales.
15. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado con una o más terapias adicionales según la reivindicación 14, en el que las terapias adicionales son quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia o una combinación de las mismas.
16. Un compuesto de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado según la reivindicación 8, en el que el compuesto se usa como adyuvante de vacuna.
17. Una composición que comprende (i) un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y (ii) uno o más antígenos, una o más composiciones de antígeno o una combinación de los mismos.

FIGURAS 1A y 1B

Figura 1A

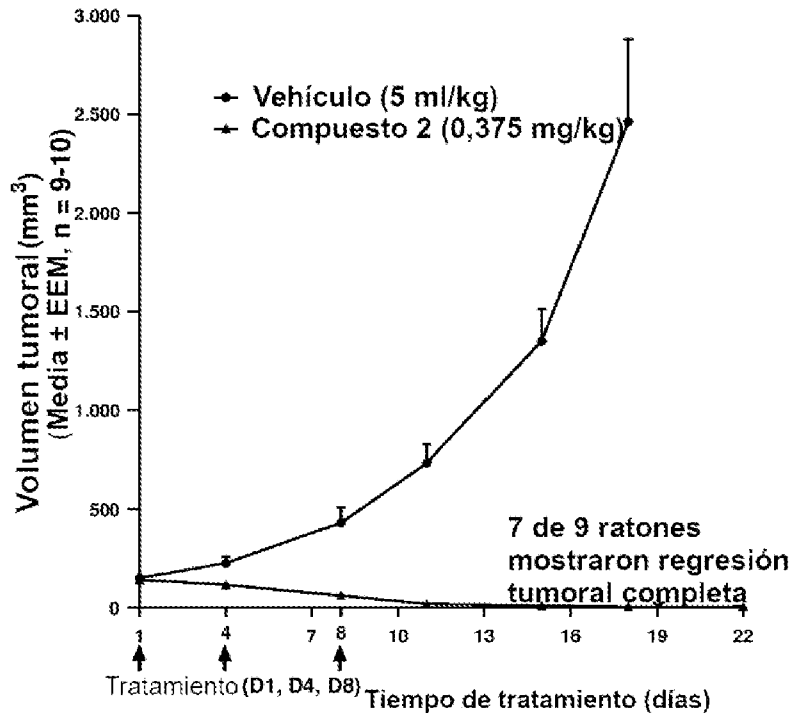
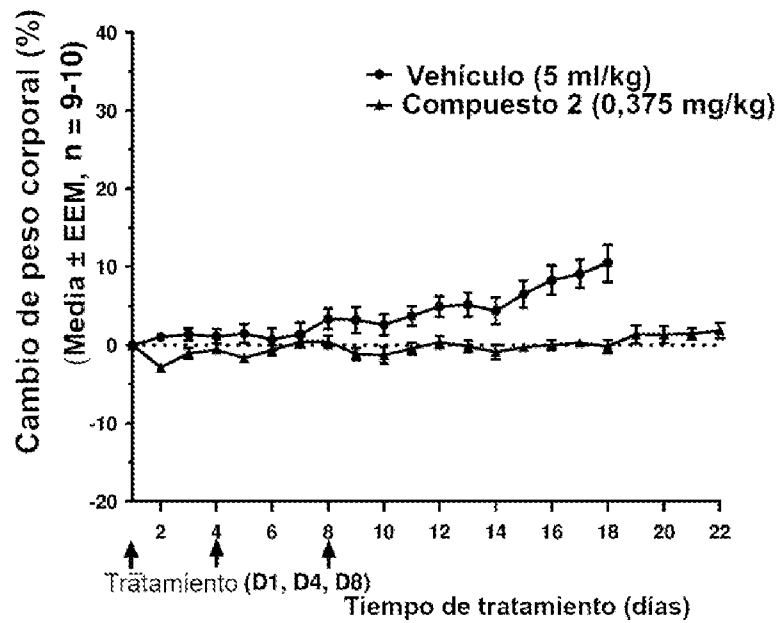


Figura 1B



FIGURAS 2A y 2B

Figura 2A

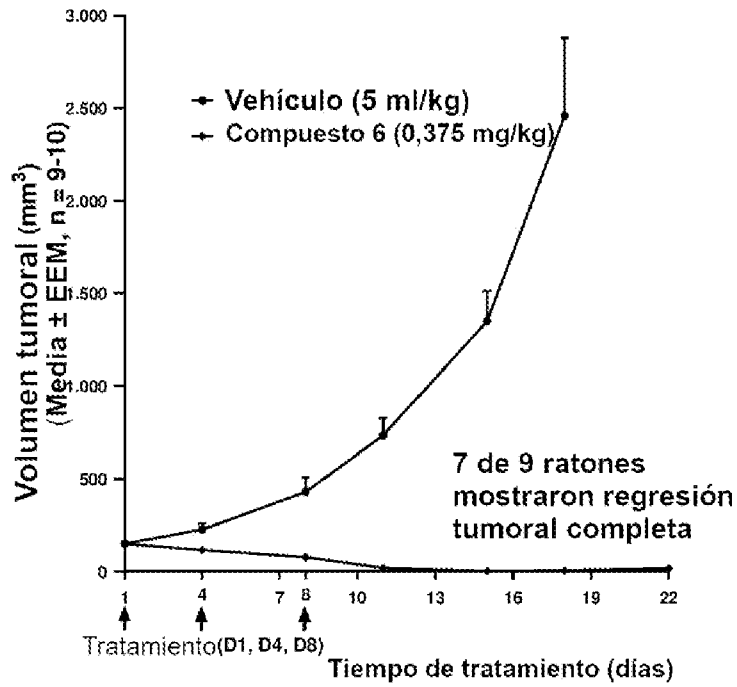
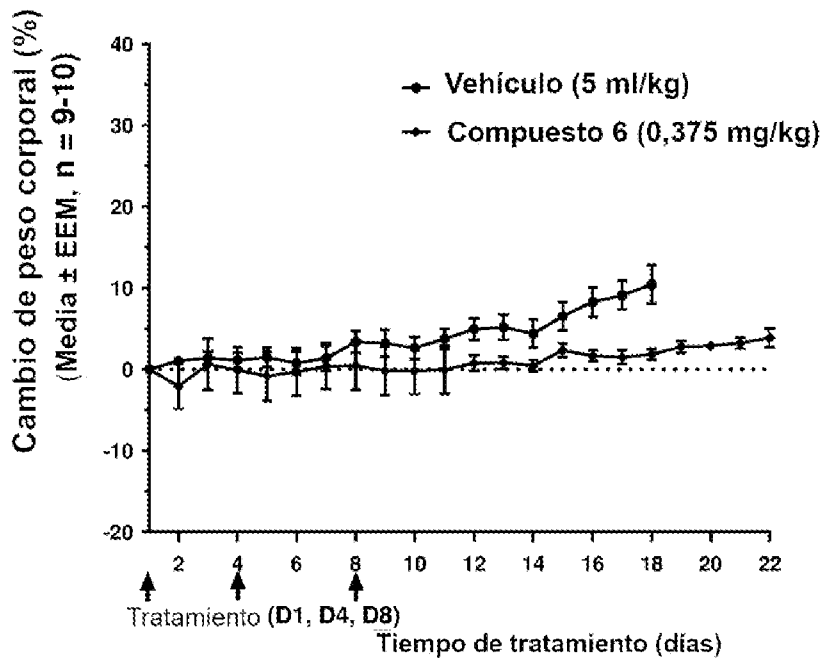


Figura 2B



FIGURAS 3A y 3B

Figura 3A

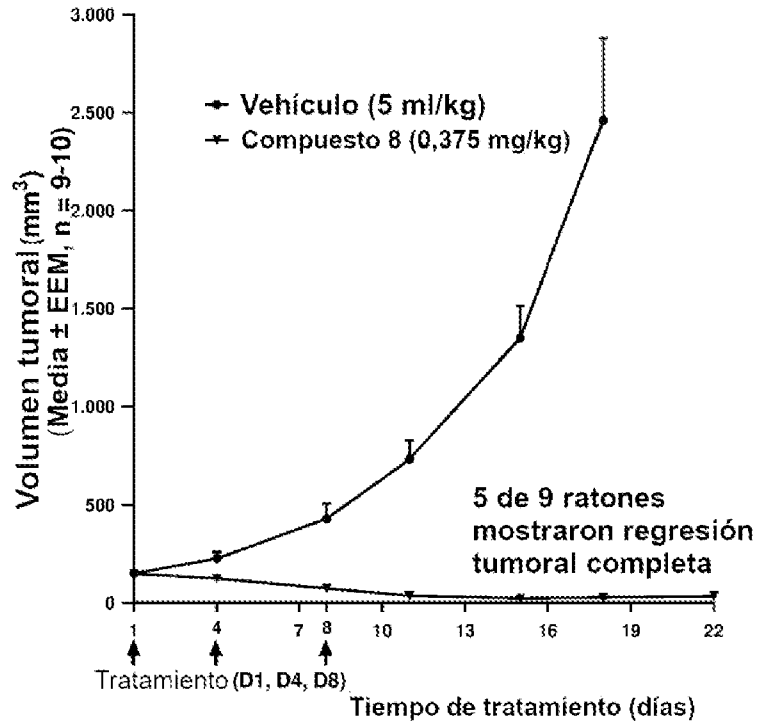
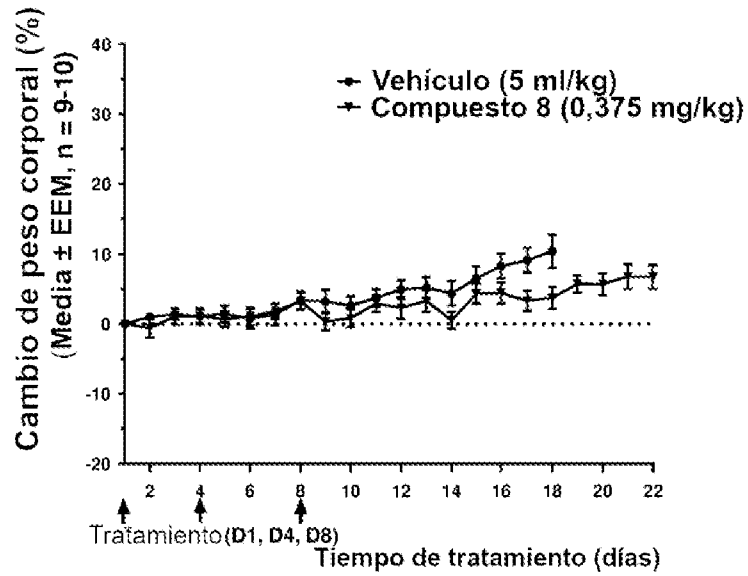


Figura 3B



FIGURAS 4A y 4B

Figura 4A

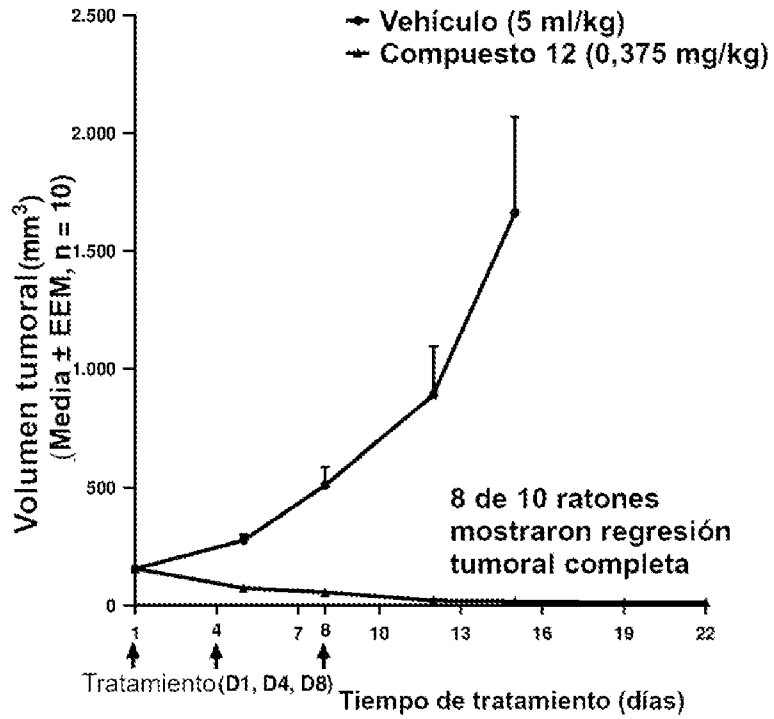
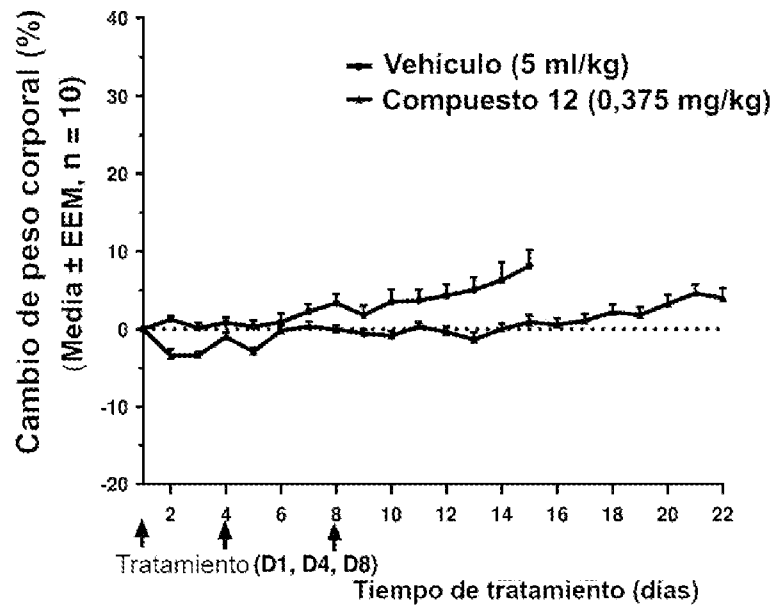


Figura 4B



FIGURAS 5A y 5B

Figura 5A

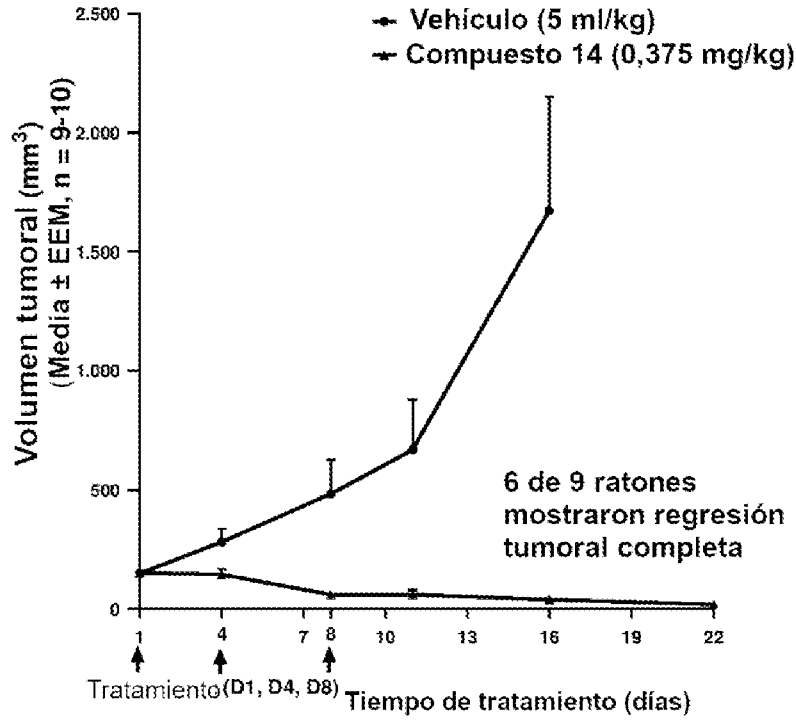


Figura 5B

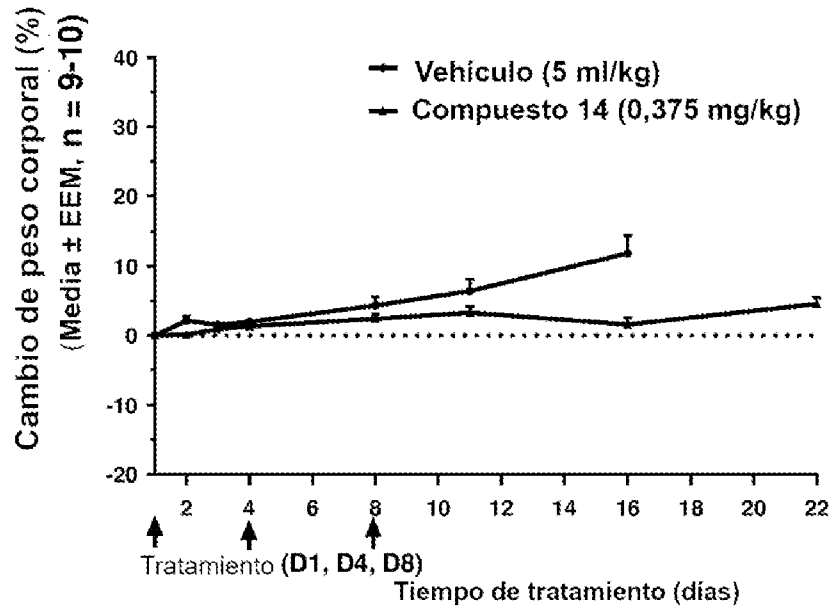
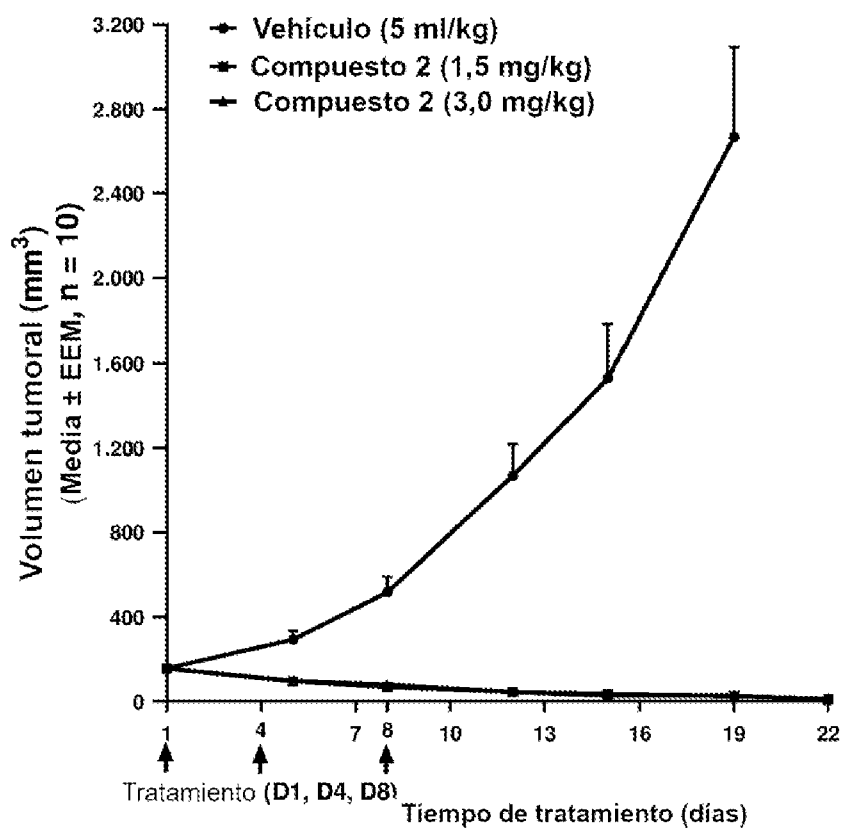


FIGURA 6

Volumen tumoral



FIGURAS 7A y 7B

Figura 7A

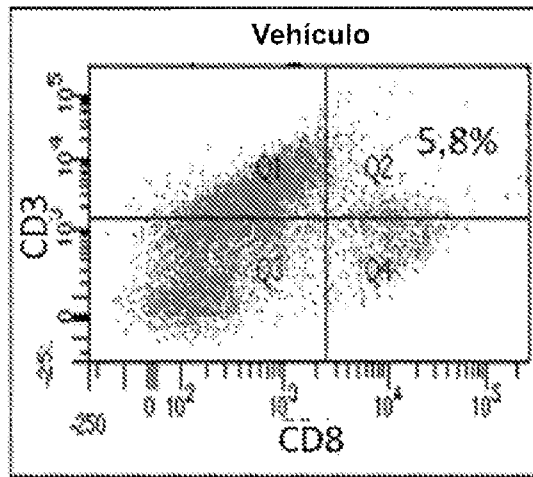


Figura 7B

