

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 687**

51 Int. Cl.:

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2020 PCT/US2020/037214**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2020 WO20252151**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2020 E 20751726 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3983064**

54 Título: **Moduladores de Cot y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

14.06.2019 US 201962861390 P

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

17.09.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, California 94404, US

72 Inventor/es:

CANALES, EDA Y.;

DESAI, MANOJ C.;

GORMAN, ERIC;

LI, JIAYAO;

SAITO, ROLAND D.;

TAYLOR, JAMES G. y

WRIGHT, NATHAN E.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 978 687 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de Cot y métodos de uso de los mismos

5 **Referencia Cruzada a Aplicaciones Relacionadas**

La presente solicitud reclama el beneficio de Solicitud provisional de EE.UU. N.º 62/861.390, depositada el 14 de junio de 2019

10 **Campo**

La presente divulgación se refiere generalmente a moduladores de Cot (cáncer Osaka tiroides) y métodos de uso y fabricación de los mismos.

15 **Fondo**

20 La proteína Cot (cáncer Osaka tiroides) es una serina/treonina quinasa miembro de la familia de las MAP quinasa (MAP3K). También se conoce como "TPL2" (locus de progresión tumoral), "MAP3K8" (proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos) o "EST" (transformante del sarcoma de Ewing). Cot se identificó por su actividad transformadora oncogénica en células y se ha demostrado que regula vías oncogénicas e inflamatorias.

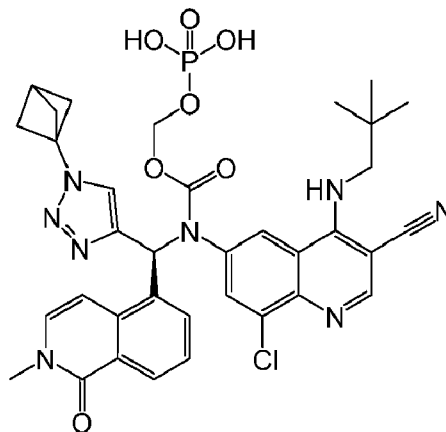
25 Se sabe que Cot se encuentra aguas arriba en la vía MEK-ERK y que es esencial para la producción de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) inducida por LPS. Se ha demostrado que Cot participa tanto en la producción como en la señalización del TNF α . El TNF α es una citocina proinflamatoria y desempeña un papel importante en las enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (RA), la esclerosis múltiple (MS), la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la diabetes, la sepsis, la psoriasis, la expresión desregulada de TNF α y el rechazo de injertos.

30 Por lo tanto, los agentes y métodos que modulan la expresión o actividad de Cot pueden ser útiles para prevenir o tratar dichas enfermedades.

Los documentos WO 2017/007694 y WO 2017/007689 divulgan ciertos 6-amino-quinolina-3-carbonitrilos como moduladores de Cot.

35 **Resumen**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula



55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Este compuesto también se designa como "Compuesto B" en el presente documento.

60 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto del primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

El compuesto del primer aspecto o la composición del segundo aspecto pueden utilizarse en terapia.

65 El compuesto del primer aspecto o la composición del segundo aspecto pueden utilizarse en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por el cáncer Osaka tiroides (Cot) en un paciente humano que lo necesite.

En una realización, la enfermedad o afección se selecciona entre cáncer, diabetes, una enfermedad inflamatoria, una

enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y una enfermedad hepática.

En otra realización, la enfermedad o afección es un tumor sólido seleccionado entre cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del CNS, tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso y sarcoma de partes blandas.

En otra realización, la enfermedad o afección se selecciona entre diabetes tipo 1 y tipo 2, diabetes gestacional, prediabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, alteración de la glucemia en ayunas y alteración de la tolerancia a la glucosa.

En otra realización, la enfermedad o afección se selecciona entre lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, artritis reumatoide (RA), encefalomiелitis aguda diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (MS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), sepsis, psoriasis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil y artritis psoriásica.

En otra realización, la enfermedad o afección se selecciona entre colitis por desviación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis química, colitis microscópica (incluidas colitis colagenosa y colitis linfocítica), colitis atípica, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, enterocolitis autista, colitis indeterminada, enfermedad de Behcet, CD gastroduodenal, yeyunoileítis, ileítis, ileocolitis, colitis de Crohn (granulomatosa), síndrome del intestino irritable, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, úlceras de estómago, diverticulitis, pouchitis, proctitis, diarrea crónica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En otra realización, la enfermedad o afección se selecciona entre lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis lúpica, trastornos relacionados con el lupus y autoinmunes o un síntoma de SLE. En una realización, el síntoma de SLE se selecciona entre dolor articular, inflamación articular, artritis, fatiga, caída del cabello, llagas en la boca, inflamación de los ganglios linfáticos, sensibilidad a la luz solar, erupciones cutáneas, dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de personalidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ritmos cardíacos anormales, tos con sangre y dificultad para respirar, coloración irregular de la piel y fenómeno de Raynaud.

En otra realización, la enfermedad o afección se selecciona entre una afección colestásica intrahepática o extrahepática crónica, fibrosis hepática, un trastorno inflamatorio crónico u obstructivo del hígado, cirrosis hepática, esteatosis hepática o un síndrome asociado, un efecto colestásico o fibrótico asociado a la cirrosis inducida por el alcohol o a una forma de hepatitis transmitida por virus, insuficiencia hepática aguda o crónica, isquemia hepática tras una resección hepática mayor, esteatohepatitis asociada a la quimioterapia (CASH), cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), una enfermedad neoplásica del tracto gastrointestinal o del hígado, una enfermedad neoplásica del tracto gastrointestinal o del hígado, enfermedad renal diabética (DKD), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

El compuesto del primer aspecto o la composición del segundo aspecto pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento.

Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 representa la concentración plasmática a lo largo del tiempo del compuesto A tras la administración oral del compuesto B a perros en comparación con la administración oral del compuesto A a lo largo del tiempo.

La FIG. 2 representa la concentración plasmática a lo largo del tiempo del compuesto A y del compuesto D tras la administración oral del compuesto C a perros a lo largo del tiempo.

Descripción Detallada

En el presente documento se describen inhibidores de Cot o TPL2. También se divulgan composiciones y métodos relacionados con inhibidores de TPL2 y el uso de tales compuestos para el tratamiento y profilaxis de enfermedades y afecciones mediante la unión de TPL2 con dichos compuestos. También se divulgan composiciones y métodos para tratar y prevenir el cáncer, la diabetes, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades hepáticas que incluyen un inhibidor de TPL2 en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Se conocen varios inhibidores de Cot y se están investigando en relación con una serie de afecciones fisiológicas, entre las que se incluyen, por ejemplo, las enfermedades inflamatorias. Se ha demostrado que Cot, o TPL2, regula vías oncogénicas e inflamatorias. TPL2 se identificó por su actividad transformadora oncogénica en células y se ha demostrado que regula vías oncogénicas e inflamatorias. TPL2 se expresa en una amplia gama de células inmunitarias y regula la expresión génica mediada por ERK tras múltiples estímulos, entre los que se incluyen, por ejemplo, productos bacterianos,

5 como LPS y peptidoglicanos bacterianos, TNF α e IL-1 β . En la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, la inflamación intestinal refleja la pérdida de una relación homeostática entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del huésped. En la IBD, la respuesta homeostática a las bacterias comensales puede ser sustituida por una señalización inmunitaria sostenida y exacerbada. La inhibición de TPL2 puede brindar la oportunidad de restaurar la homeostasis inmunitaria, por ejemplo, en pacientes con IBD, atenuando la señalización inflamatoria exacerbada.

10 Se dan a conocer compuestos que inhiben la TPL2. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos presentan propiedades farmacocinéticas deseables. En algunas realizaciones, los compuestos aquí divulgados se escinden, por ejemplo intestinalmente, para proporcionar compuestos que inhiben la TPL2. En algunas realizaciones, los compuestos aquí divulgados tienen una solubilidad mejorada en comparación con los inhibidores conocidos de TPL2. En algunas realizaciones, los compuestos aquí divulgados proporcionan una exposición sistémica mejorada de los inhibidores de TPL2 en relación con los compuestos conocidos.

15 **Definiciones y Parámetros Generales**

La siguiente descripción expone métodos, parámetros y similares ejemplares. Debe reconocerse, sin embargo, que tal descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente divulgación, sino que se proporciona como una descripción de realizaciones ejemplares.

20 Tal y como se utilizan en la presente especificación, las siguientes palabras, frases y símbolos tienen en general el significado que se indica a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

25 Un guión ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH₂ se une a través del átomo de carbono. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que sea necesario desde el punto de vista químico o estructural, el orden en que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica direccionalidad alguna.

30 El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

35 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada \pm 10%. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada \pm 5%. En algunas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada \pm 1%. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Asimismo, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, p. ej., la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

40 "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificada o ramificada. Como se usa aquí, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₆), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₄). Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se denomina por su nombre químico o se identifica por su fórmula molecular, pueden incluirse todos los isómeros posicionales que tengan ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye el n-butilo (es decir -(CH₂)₃CH₃), sec-butilo (es decir -CH(CH₃)CH₂CH₃), isobutilo (es decir -CH₂CH(CH₃)₂), y terc-butilo (es decir -C(CH₃)₃); y "propilo" incluye el n-propilo (es decir -(CH₂)₂CH₃) y isopropilo (es decir -CH(CH₃)₂).

45 "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₄). Algunos ejemplos de grupos alqueno son el etenilo, el propenilo, el butadienilo (incluidos el 1,2-butadienilo y el 1,3-butadienilo).

50 "Alquino" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₄). El término "alquino" también incluye los grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

55 "Alcoxi" se refiere al grupo "alquilo-O-". Algunos ejemplos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

60 "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como el definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno.

"Alquiltio" se refiere al grupo "alquilo-S-".

"Acil" se refiere a un grupo $-C(O)R$, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de acilo son el formilo, el acetilo, el ciclohexilcarbonilo, el ciclohexilmetilcarbonilo y el benzoilo.

"Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido", que hace referencia al grupo $-C(O)NR^yR^z$, como a un grupo "N-amido", que hace referencia al grupo $-NR^yC(O)R^z$, en el que R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Amino" se refiere al grupo $-NR^yR^z$ en el que R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Amidino" se refiere a $-C(NH)(NH_2)$.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático con un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico), incluidos los sistemas fusionados. Como se utiliza aquí, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, arilo C_{6-20}), de 6 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, arilo C_{6-12}), o de 6 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, arilo C_{6-10}). Algunos ejemplos de grupos arilo son el fenilo, el naftilenilo, el fluorenilo y el antraceno. El arilo, sin embargo, no engloba ni se solapa en modo alguno con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heteroarilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillos resultante es heterociclilo.

"Azido" se refiere a $-N_3$.

"Carbamoilo" se refiere tanto a un grupo "O-carbamoilo" que se refiere al grupo $-O-C(O)NR^yR^z$ como a un grupo "N-carbamoilo" que se refiere al grupo $-NR^yC(O)OR^z$, en el que R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Carboxilo" se refiere a $-C(O)OH$.

"Éster carboxílico" se refiere tanto a $-OC(O)R$ como a $-C(O)OR$, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

"Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo $-CN$.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado con un anillo único o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye los grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa aquí, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), de 3 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-10}), de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-8}), o de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-6}). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo.

"Guanidino" se refiere a $-NHC(NH)(NH_2)$.

"Hidrazino" se refiere a $-NHNH_2$.

"Imino" se refiere a un grupo $-C(NR)R$, en el que cada R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

"Halógeno" o "halo" incluye fluro, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como el definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de moléculas halógenas unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Ejemplos de haloalquilo son el difluorometilo ($-CHF_2$) y el trifluorometilo ($-CF_3$).

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente por el mismo grupo heteroatómico o por otro diferente. El término "heteroalquilo" incluye cadenas saturadas ramificadas o no ramificadas con carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden sustituirse independientemente por el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{NRCH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa aquí, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un anillo único, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, heteroarilo C_{1-20}), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, heteroarilo C_{3-12}), o de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, heteroarilo C_{3-8}), y de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos en anillo, de 1 a 2 heteroátomos en anillo, o 1 heteroátomo en anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo son pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. Algunos ejemplos de anillos heteroarilo fusionados son, entre otros, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, en los que el heteroarilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático, con un solo anillo o múltiples anillos fusionados, que contenga al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo independientemente de la unión con el resto de la molécula (es decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). El heteroarilo no engloba ni se solapa con el arilo definido anteriormente.

"Heterociclilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace), grupos heterociclilo puenteados, grupos heterociclilo fusionados y grupos espiroheterociclilo. Un heterociclilo puede ser un anillo único o múltiples anillos en los que los múltiples anillos pueden estar fusionados, unidos por puentes o ser espirales. Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede estar unido a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo). Además, el término heterociclilo engloba cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, que puede estar fusionado a un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de su unión al resto de la molécula. En el presente documento, el heterociclilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C_{2-20}), de 2 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C_{2-12}), de 2 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C_{2-10}), de 2 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C_{2-8}), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C_{3-12}), de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C_{3-8}) o de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C_{3-6}); que tengan de 1 a 5 heteroátomos anulares, de 1 a 4 heteroátomos anulares, de 1 a 3 heteroátomos anulares, de 1 a 2 heteroátomos anulares, o 1 heteroátomo anular seleccionado independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Un heterociclo puede contener uno o más grupos oxo y/o tioxo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. Como se utiliza en el presente documento, el término "heterociclilo puenteado" se refiere a una fracción cíclica de cuatro a diez miembros conectada en dos átomos no adyacentes del heterociclilo con una o más (por ejemplo, 1 o 2) fracciones cíclicas de cuatro a diez miembros que tienen al menos un heteroátomo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se utiliza aquí, el heterociclo puenteado incluye sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos. También utilizado aquí, el término "espiroheterociclilo" se refiere a un sistema de anillos en el que un heterociclilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, donde el uno o más anillos adicionales son cicloalquilo de tres a diez miembros o heterociclilos de tres a diez miembros, donde un átomo del uno o más anillos adicionales es también un átomo del heterociclilo de tres a diez miembros. Algunos ejemplos de anillos espiroheterocíclicos son los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, como el 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanilo, el 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo y el 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo. Algunos ejemplos de anillos heterociclilo fusionados son, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, en los que el heterociclilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo $-\text{OH}$. "Hidroxi-alquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como el definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un hidroxilo.

"Oxo" se refiere al grupo $(=\text{O})$ o (O) .

"Nitro" se refiere al grupo $-\text{NO}_2$.

"Sulfonilo" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

"Alquilsulfonilo" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, donde R es alquilo.

"Alquilsulfino" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, donde R es alquilo.

"Tiocianato" $-\text{SCN}$.

"Tio" se refiere al grupo $-\text{SR}$, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo.

"Tioxo" o "tiona" se refieren al grupo (=S) o (S).

5 Pueden utilizarse algunos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse grupo "alquileo" o grupo "alquilenilo", grupo "arileno" o grupo "arilenilo", respectivamente. Asimismo, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando en el presente documento se hace referencia a combinaciones de grupos como una sola fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el que la fracción está unida al resto de la molécula.

10 Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Asimismo, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado pueden o no sustituirse por una fracción distinta del hidrógeno.

15 Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amidas pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácidos imídicos. Independientemente de qué tautómero se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Así, se entiende que los compuestos que contienen amidas incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los
20 compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros amida.

Cualquier fórmula o estructura que se indique en el presente documento, también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados
25 tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios
30 metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

35 La divulgación también incluye "análogos deuterados" de compuestos de Fórmula I en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono son sustituidos por deuterio, siendo n el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero, como un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos son sintetizados por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando empezando materiales en que uno o más hidrógenos
40 han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relativas a la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas
45 de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, menores necesidades de administración y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Se entiende que el
50 deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo determinado se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo
55 contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa al deuterio.

60 En algunos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición
65 farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. "Sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos aquí descritos se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etano sulfónico, el ácido p-tolueno-sulfónico y el ácido salicílico y similares. Asimismo, pueden prepararse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, sólo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como las alquilaminas (es decir, NH_2 (alquilo)), dialquilaminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), trialquilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo})_3$), alquilaminas sustituidas (es decir, NH_2 (alquilo sustituido)), di(alquilo sustituido) aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), tri(alquilo sustituido) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), alquenilaminas (es decir, NH_2 (alquenilo)), dialquenilaminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo})_3$), alquenilaminas sustituidas (es decir, NH_2 (alquenilo sustituido)), di(alquenilaminas sustituidas) (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$), tri(alquenilaminas sustituidas) (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})_3$), mono-, di- o tri- cicloalquilaminas (es decir, NH_2 (cicloalquilo), $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquilo})_3$), mono-, di- o triarilaminas (es decir, NH_2 (arilo), $\text{HN}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{arilo})_3$), o aminas mixtas, etc. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado se sustituyen por uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamilo, carboxilo, éster carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfínico, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante la definición de sustituyentes con otros sustituyentes añadidos ad infinitum (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos aquí descritos es de tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. Del mismo modo, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo con dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el artesano experto. Cuando se utiliza para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en el presente documento. A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo es a su vez no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras realizaciones, el uno o más sustituyentes pueden estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras realizaciones, los sustituyentes pueden estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

Tal como se utiliza aquí, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse a las composiciones principios activos suplementarios.

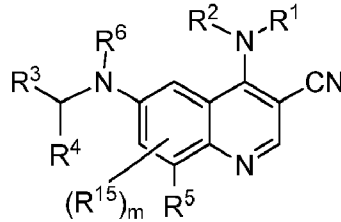
Tal como se utiliza aquí, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse a las composiciones principios activos suplementarios.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de

los compuestos aquí descritos. También se proporcionan hidratos de los compuestos aquí descritos.

Compuestos

5 Se proporciona el compuesto B que funciona como modulador de Cot. Además, se divulga aquí un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I (que abarca el Compuesto B):



(I)

donde

20 R¹ es hidrógeno, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)-R⁷, -S(O)₂-R⁷, alquilo-C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

donde cada alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z¹;

25 R² es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

donde cada alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z²;

o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z²;

30 R³ es heterociclilo o heteroarilo, donde cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z³;

R⁴ es arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde cada arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z⁴;

35 R⁵ es hidrógeno, halo, -CN, -NO₂, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), alquilo-C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

donde cada alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilitio C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₁₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z⁵;

40 R⁶ es -C(O)O-R¹⁶-OP(O)(OR¹²)₂, -C(O)-R¹⁶-OP(O)(OR¹²)₂, -R¹⁶-OP(O)(OR¹²)₂, -C(O)O-R¹⁶-OR¹⁷, -C(O)O-R¹⁶-OH, -C(O)O-R¹⁶-OC(O)R¹⁷, -C(O)-C(O)OR¹², o -C(O)O-R¹⁶-OC(O)R¹⁷NH₂;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

donde cada alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z⁷;

45 R⁸ y R⁹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)-R¹⁰, -C(O)O-R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

donde cada alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z⁸;

50 R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo o heteroarilo,

donde cada alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z^{1b};

55 cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, -NO₂, -CN, -N₃, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-R¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)-C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)O(R¹²), -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -N(R¹²)S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴);

60 donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos Z^{1b};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heteroarilo o heterociclilo,

donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos Z^{1b};

65 R¹³ y R¹⁴ en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

donde cualquier alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos Z^{1b}, o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos Z^{1b};

cada R¹⁵ es independientemente halo, -CN, -NO₂, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), alquilo C₁₋₉, alqueno C₂₋₆, alquinilo, alquilitio C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

R¹⁶ es alqueno-C₁₋₃ o ciclopropileno opcionalmente sustituido con uno a cuatro alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;

R¹⁷ es alquilo C₁₋₉, cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;

cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁷, y Z⁸ es independientemente hidrógeno, oxo, halo, -NO₂, -N₃, -CN, tioxo, alquilo C₁₋₉, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-R¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)-R¹², -N(R¹²)C(O)O-R¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -NR¹²S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -P(O)(OR¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OP(O)(N(R¹²)₂)₂, -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OP(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴);

en el que cualquier alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos Z^{1a};

cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, -NO₂, -CN, -N₃, alquilo C₁₋₉, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-R¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)-C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)O(R¹²), -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -N(R¹²)S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴);

donde cualquier alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos Z^{1b};

y

cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxilo, halo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁₋₉, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O(alquilo C₁₋₉), -O(alqueno C₂₋₆), -O(alquinilo C₂₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(alqueno C₂₋₆), -NH(alquinilo C₂₋₆), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₂₋₆ alqueno)₂, -N(C₂₋₆ alquinil)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -N(C₁₋₈ haloalquilo)₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(heterociclilo)₂, -N(alquilo C₁₋₉)(alqueno C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(alquinilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₁₋₈ haloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(arilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heteroarilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heterociclilo), -C(O)(C₁₋₉ alquilo), -C(O)(C₂₋₆ alqueno), -C(O)(alquinilo C₂₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₉), -C(O)O(C₂₋₆ alqueno), -C(O)O(C₂₋₆ alquinil), -C(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(heterociclilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₉), -C(O)NH(alqueno C₂₋₆), -C(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -C(O)N(alqueno C₂₋₆)₂, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(heteroarilo)₂, -C(O)N(heterociclilo)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)(alqueno C₂₋₆), -NHC(O)(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alqueno C₂₋₆), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)NH(alqueno C₂₋₆), -NHC(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -SH, -S(alquilo C₁₋₉), -S(alqueno C₂₋₆), -S(alquinilo C₂₋₆), -S(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(haloalquilo C₁₋₈), -S(arilo), -S(heteroarilo), -S(heterociclilo), -NHS(O)(alquilo C₁₋₉), -N(alquilo C₁₋₉)S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(alqueno C₂₋₆), -S(O)(alquinilo C₂₋₆), -S(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)(arilo), -S(O)(heteroarilo), -S(O)(heterociclilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alqueno C₂₋₆), -S(O)₂(alquinilo C₂₋₆), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂;

donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo, alquilo C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₈, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(cicloalquilo

C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquino C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂, -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), o -O(alquilo C₁₋₉);

m es 0, 1 ó 2;

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado del mismo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de Fórmula I pueden utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, como un ser humano, que sea susceptible de tratamiento mediante un modulador de Cot.

En general, los compuestos específicos aquí ejemplificados se nombran utilizando ChemBioDraw Ultra. No obstante, se entiende que pueden utilizarse otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. Por ejemplo, los compuestos también pueden denominarse utilizando otros sistemas de nomenclatura y símbolos comúnmente reconocidos en el arte de la química, incluyendo, por ejemplo, el Chemical Abstract Service (CAS) y la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). Otros compuestos o radicales pueden denominarse con nombres comunes o con nombres sistemáticos o no sistemáticos.

En ciertas realizaciones, se divulgan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos de los compuestos aquí descritos o sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos. En esas situaciones, el enantiómero o diastereómero único, es decir, la forma ópticamente activa, puede obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución. La resolución puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante métodos convencionales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

Las composiciones aquí divulgadas pueden incluir un compuesto aquí descrito o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, o una mezcla de los mismos puede incluir mezclas racémicas, o mezclas que contengan un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros simples o mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento como si todas y cada una de las formas isoméricas se enumeraran específica e individualmente.

También se divulga en el presente documento una composición que comprende una mezcla de enantiómeros (o diastereómeros) de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un solo enantiómero del compuesto y está sustancialmente libre del otro enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I (u otra Fórmula como se describe en el presente documento) contiene uno o más átomo(s) estereogénico(s) adicional(es) (por ejemplo, en R¹ y/o R³). En tales casos, la composición puede contener una mezcla de diastereómeros. En algunas realizaciones, la composición comprende un único enantiómero del compuesto y está sustancialmente libre (es decir, tiene menos o aproximadamente 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05% o 0,01%) de uno o más diastereómeros.

En ciertas realizaciones, se divulgan también quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos, de los compuestos aquí descritos o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

Usos terapéuticos de los compuestos

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (p. ej., disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentización o detención del desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (p. ej., estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (p. ej., metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (p. ej., mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

Por "prevención" o "prevenir" se entiende cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que esté en riesgo o tenga antecedentes familiares de la enfermedad

o afección.

"Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos aquí descritos pueden ser útiles en terapia humana, y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responda a la inhibición de la actividad de Cot. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar en función del sujeto y de la enfermedad o afección que se trate, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad o afección y de la forma de administración, que puede determinar fácilmente un experto en la técnica.

El término "inhibición" indica una disminución de la actividad basal de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de Cot" o variantes de la misma se refiere a una disminución de la actividad de Cot como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de la presente solicitud en relación con la actividad Cot en ausencia del compuesto de la presente solicitud. "Inhibición de Cot" se refiere a una disminución de la actividad de Cot como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito en el presente documento en relación con la actividad de Cot en ausencia del compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de Cot puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, o en otros sujetos que no reciben el tratamiento.

Los métodos aquí descritos pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como un animal o un ser humano. En este contexto, los métodos aquí descritos pueden utilizarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Algunos ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* son los cultivos celulares *in vitro* y las muestras biológicas, incluidas las muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Las muestras de fluidos biológicos ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ejemplares incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, los compuestos y composiciones aquí descritos pueden utilizarse con diversos fines, incluidos los terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y composiciones aquí descritos pueden utilizarse *ex vivo* para determinar el programa y/o la dosis de administración óptimos de un inhibidor de Cot para una indicación, tipo celular, individuo y otros parámetros dados. La información obtenida puede utilizarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos de tratamiento *in vivo*. A continuación se describen otros usos *ex vivo* para los que pueden ser adecuados los compuestos y composiciones aquí descritos o que resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse además para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos aquí divulgados son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por Cot. Ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones mediadas por Cot incluyen, sin limitación, cáncer, diabetes y enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), sepsis, psoriasis, expresión de TNF mal regulada, rechazo de injertos y enfermedad hepática.

En otras realizaciones, los métodos se divulgan para aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado por Cot. En algunas realizaciones, los métodos incluyen la identificación de un mamífero que tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado por Cot, y proporcionar al mamífero una cantidad de un compuesto como se describe en el presente documento eficaz para mejorar (es decir, disminuir la gravedad de) el síntoma.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es el cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer es linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, mieloma múltiple (MM), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL), ALL de células B, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de pequeñas células (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) o linfoma de la zona marginal (MZL). En una realización, el cáncer es una enfermedad mínima residual (EMR). En una realización adicional, el cáncer se selecciona entre linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL) y iNHL refractario. En cierta realización, el cáncer es un linfoma no Hodgkin indolente (iNHL). En algunas realizaciones, el cáncer es iNHL refractario. En una realización, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL). En otra realización, el cáncer es un linfoma difuso de grandes células B (DLBCL).

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido que se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer de riñón o renal, incluido, p. ej., carcinoma metastásico de células renales; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluidos, por ejemplo, el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), el carcinoma bronquioloalveolar (BAC) y el adenocarcinoma de pulmón;

cáncer de ovario, incluido, por ejemplo, el cáncer epitelial progresivo o el cáncer peritoneal primario; cáncer de cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, incluido, por *ejemplo*, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluidos tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluidos, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto y astrocitoma anaplásico del adulto; cáncer óseo; y sarcoma de tejidos blandos, carcinoma hepático, cáncer de recto, carcinoma de pene, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma de endometrio o de útero, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de hígado, cáncer gástrico o de estómago, incluido el cáncer gastrointestinal, cáncer de peritoneo, carcinoma escamoso de pulmón, cáncer gastroesofágico, cáncer del tracto biliar, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal/apendicular, cáncer de células escamosas (por ej., cáncer epitelial de células escamosas).

Cualquiera de los métodos de tratamiento divulgados puede utilizarse para tratar el cáncer en diversas fases. A modo de ejemplo, el estadio del cáncer incluye, entre otros, en estadio inicial, avanzado, localmente avanzado, en remisión, refractario, recidivante tras la remisión y progresivo.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es la diabetes, que incluye cualquier trastorno metabólico caracterizado por una alteración de la producción de insulina y de la tolerancia a la glucosa. En algunas realizaciones, la diabetes incluye diabetes tipo 1 y tipo 2, diabetes gestacional, prediabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, gluemia alterada en ayunas y tolerancia alterada a la glucosa. La diabetes de tipo 1 también se conoce como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM). El tipo 2 también se conoce como diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM).

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es una enfermedad inflamatoria o un shock endotoxínico inducido por LPS. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad autoinmune.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es lesión pulmonar inducida por ácido, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia corticosuprarrenal, enfermedad de Still del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), degeneración macular relacionada con la edad, hepatitis alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, asma inducida por alérgenos, broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, alergias, encefalomiелitis alérgica, neuritis alérgica, rechazo de aloinjertos, alopecia, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, angioedema, angiofibroma, displasia ectodérmica anhidrótica-ill, enfermedad de la membrana basal antiglomerular, enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, ascitis, aspergilosis, asma, aterosclerosis, placas ateroscleróticas, dermatitis atópica, tiroiditis atrófica, enfermedades autoinmunes, anemia hemolítica autoinmune (pancitopenia inmune, hemoglobinuria paroxística nocturna), polendocrinopatías autoinmunes, trombocitopenia autoinmune (púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inmunomediada), hepatitis autoinmune, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias, dolor de espalda, infección por *Bacillus anthracis*, enfermedad de Bechet, inflamación inducida por picadura de abeja, síndrome de Behcet, parálisis de Bell, beriliosis, síndrome de Blau, dolores óseos, bronquiolitis, penfigoide bulloso (BP) asma, quemaduras, bursitis, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, enfermedad de Castleman, trastornos catabólicos, cataratas, enfermedad celíaca, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, coriorretinitis, dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (síndrome CANDLE), insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), pancreatitis crónica, prostatitis crónica, osteomielitis multifocal recurrente crónica, alopecia cicatricial, colitis, síndrome de dolor regional complejo, complicaciones del trasplante de órganos, conjuntivitis, enfermedad del tejido conjuntivo, dermatitis de contacto, neovascularización del injerto corneal, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a la criopirina, lupus eritematoso cutáneo (CLE), criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), dermatitis, dermatitis endotoxemia, dermatomiositis, edema macular diabético, diverticulitis, eczema, encefalitis, endometriosis, endotoxemia, neumonías eosinofílicas, epicondilitis, epidermólisis bullosa, eritema multiforme, eritroblastopenia, esofagitis, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria catarral familiar, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, fibromialgia, enfermedad de Crohn fistulizante, alergias alimentarias, arteritis de células gigantes, glaucoma, glioblastoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular, glomerulonefritis, enteropatía sensible al gluten, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), hepatitis granulomatosa, enfermedad de Graves, lesiones del cartílago de crecimiento, síndrome de Guillain-Barré, enfermedades intestinales, caída del cabello, tiroiditis de Hashimoto, traumatismo craneal, cefalea, pérdida de audición, cardiopatía, hemangioma, anemia hemolítica, articulaciones hemofílicas, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, trastornos hereditarios del tejido conjuntivo, herpes zóster y simple, hidradenitis supurativa (HS), prótesis de cadera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, respuesta inflamatoria hiperactiva, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, síndrome hipereosinofílico (HES), hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), neumonitis por hipersensibilidad, formación ósea hipertrófica, anemias hipoplásicas y otras anemias, anemia hipoplásica, ictiosis, polineuropatía desmielinizante idiopática, miopatías inflamatorias idiopáticas (dermatomiositis, polimiositis), fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatías por inmunoglobulinas, nefritis por complejos inmunes, púrpura trombocitopénica inmune (ITP), incontinencia pigmenti (IP), síndrome de Bloch-Siemens), mononucleosis infecciosa, enfermedades infecciosas incluidas enfermedades víricas como el AIDS (infección por HIV), hepatitis A, B, C, D y E, herpes; inflamación, inflamación del CNS, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio inferior incluyendo bronquitis o enfermedades pulmonares

obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio superior incluyendo la nariz y los senos paranasales tales como rinitis o sinusitis, enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio, evento isquémico inflamatorio como apoplejía o paro cardíaco, enfermedad pulmonar inflamatoria, miopatía inflamatoria como miocarditis, enfermedad hepática inflamatoria, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, cistitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, iritis, inflamación inducida por irritantes, isquemia/reperusión, reemplazo articular, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, queratitis, lesión renal causada por infecciones parasitarias, rechazo de trasplante renal, leptospirosis, deficiencia de adhesión leucocitaria, liquen escleroso (LS), síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Loeffler, lupus, nefritis lúpica, enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan (MFS), síndrome de activación de mastocitos, mastocitosis, meningitis, meningioma, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Muckle-Wells (urticaria sordera amiloidosis), mucositis, síndrome de lesión multiorgánica, esclerosis múltiple, atrofia muscular, distrofia muscular, miastenia gravis (MG), síndrome mielodisplásico, miocarditis, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID), glaucoma neovascular, síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, rechazo de trasplante de órganos, síndrome de Osier-Weber, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteonecrosis, osteoporosis, oosteroartritis, otitis, paquioniquia congénita, enfermedad de Paget, enfermedad ósea de Paget, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, reumatología pediátrica, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo, pénfigo vulgar (PV), pénfigoide bulloso (BP), pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, anemia perniciosa (enfermedad de Addison), tos ferina, PFAPA (fiebre periódica faringitis aftosa y adenopatía cervical), faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes vegetales, infección por pneumocystis, neumonía, neumonitis, inflamación inducida por hiedra venenosa/aceite urushiol, poliartritis nodosa, policondritis, poliquistosis renal, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, polimiositis, pouchitis, lesión por reperusión y rechazo de trasplante, cirrosis biliar primaria, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria (PSC), proctitis, psoriasis, psoriasis vulgaris, artritis psoriásica, epidermis psoriásica, enfermedades por estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pioderma gangrenoso, fibroplasias retrolentales por granuloma piógeno, artritis estéril piógena, síndrome de Raynaud, enfermedad de Reiter, artritis reactiva, enfermedad renal, rechazo del injerto renal, lesión por reperusión, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad retiniana, fibroplasia retrolental, síndrome de Reynaud, carditis reumática, enfermedades reumáticas, fiebre reumática, artritis reumatoide, rinitis, rinitis psoriásica, rosácea, sarcoidosis, síndrome de Schnitzler, escleritis, esclerosis, esclerodermia, escoliosis, seborrea, sepsis, shock séptico, dolor intenso, síndrome de Sézary, anemia falciforme, enfermedad inducida por sílice (Silicosis), síndrome de Sjögren, enfermedades cutáneas, irritación cutánea, erupción cutánea, sensibilización cutánea (dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto), lesión medular, estenosis espinal, espondiloartropatías, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), apoplejía, hemorragia subaracnoidea, quemadura solar, inflamación sinovial, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lupus eritematoso sistémico, mastocitosis sistémica (SMCD), vasculitis sistémica, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, arteritis temporal, tendinitis, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, tiroiditis, trasplante de tejidos, toxoplasmosis, tracoma, rechazo de trasplantes, lesión cerebral traumática, tuberculosis, nefritis tubulointersticial, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF)(TRAPS), diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones de la diabetes tipo 1 o tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, fibromas uterinos, uveítis, uveorretinitis, reestenosis vascular, vasculitis, vasculitis (NHLBI), vitíligo, granulomatosis de Wegener o enfermedad de Whipple.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, artritis reumatoide (RA), encefalomielitis aguda diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (MS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), sepsis, psoriasis, síndrome de Sjögren's, anemia hemolítica autoinmune, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), espondilitis anquilosante, gota aguda y espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis monoarticular, artrosis, artritis gotosa, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil o artritis psoriásica. En otras realizaciones, la enfermedad es una inflamación. En otras realizaciones, la enfermedad consiste en reacciones inmunitarias excesivas o destructivas, como el asma, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el lupus.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). El término "enfermedad inflamatoria intestinal" o "IBD", tal como se utiliza aquí, es un término colectivo que describe trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, cuyas formas más comunes son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Otras formas de IBD que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos actualmente descritos son la colitis por desviación, la colitis isquémica, la colitis infecciosa, la colitis química, la colitis microscópica (incluidas la colitis colagenosa y la colitis linfocítica), la colitis atípica, la colitis pseudomembranosa, la colitis fulminante, la enterocolitis autista, la colitis indeterminada, la enfermedad de Behcet, CD gastroduodenal, yeyunoileítis, ileítis, ileocolitis, colitis de Crohn (granulomatosa), síndrome del intestino irritable, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, úlceras de estómago, diverticulitis, pouchitis, proctitis y diarrea crónica.

El tratamiento o la prevención de la IBD también incluye la mejora o la reducción de uno o más síntomas de la IBD. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "síntomas de IBD" hace referencia a síntomas detectados como dolor abdominal, diarrea, hemorragia rectal, pérdida de peso, fiebre, pérdida de apetito y otras complicaciones más graves, como deshidratación, anemia y desnutrición. Algunos de estos síntomas son objeto de análisis cuantitativos (por ejemplo, pérdida de peso, fiebre, anemia, etc.). Algunos síntomas se determinan fácilmente mediante un análisis de sangre (por ejemplo, anemia) o una prueba que detecta la presencia de sangre (por ejemplo, hemorragia rectal). El término "en el que dichos síntomas se reducen" se refiere a una reducción cualitativa o cuantitativa de los síntomas detectables, incluyendo, pero no limitado a un impacto detectable en la tasa de recuperación de la enfermedad (por ejemplo, la tasa de aumento

de peso). El diagnóstico suele determinarse mediante la observación endoscópica de la mucosa y el examen patológico de las muestras de biopsia endoscópica.

El curso de la IBD puede variar y asociarse a periodos intermitentes de remisión y exacerbación de la enfermedad. Se han descrito varios métodos para caracterizar la actividad de la enfermedad y la gravedad de la IBD, así como la respuesta al tratamiento en sujetos que padecen IBD. El tratamiento según los métodos divulgados es generalmente aplicable a un sujeto con IBD de cualquier nivel o grado de actividad de la enfermedad.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección tratada mediante la administración de un compuesto de la composición aquí descrita incluye gota aguda y espondilitis anquilosante, trastornos alérgicos, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, aterosclerosis, infecciones bacterianas, dolor por cáncer óseo y dolor debido a endometriosis, melanoma resistente a BRAF, glioma de tronco cerebral o adenomas hipofisarios, quemaduras, bursitis, cáncer de la región anal, cáncer del sistema endocrino, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), cáncer de pene, cáncer de intestino delgado, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cánceres de la sangre, como la leucemia mieloide aguda, cánceres de lengua, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma de pelvis renal, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva, leucemia mieloide crónica, leucemia crónica o aguda, dolor crónico, síndrome de Bartter clásico, conjuntivitis catarral común, cardiopatía coronaria, melanoma cutáneo o intraocular, dermatitis, dismenorrea, eccema, endometriosis, poliposis adenomatosa familiar, fibromialgia, infecciones fúngicas, gota, tumores ginecológicos, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, cefalea, artropatía hemofílica, enfermedad de Parkinson, AIDS, herpes zóster, enfermedad de Hodgkin, Huntington, síndrome de hiperprostaglandina E, gripe, iritis, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil, lumbalgia y cervicalgia, linfomas linfocíticos, trastornos miofasciales, miositis, neuralgia, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, trastornos neuroinflamatorios, dolor neuropático, carcinoma de vulva, enfermedad de Parkinson, neoplasia maligna pediátrica, fibrosis pulmonar, cáncer rectal, rinitis, sarcoidosis, sarcomas de tejidos blandos, escleritis, cáncer de piel, tumores sólidos de la infancia, tumores del eje espinal, esguinces y distensiones, cáncer de estómago, apoplejía, síndromes de dolor musculoesquelético subagudo y crónico como la bursitis, procedimientos quirúrgicos u odontológicos, síntomas asociados a la gripe u otras infecciones víricas, sinovitis, dolor de muelas, úlceras, cáncer uterino, sarcomas uterinos, uveítis, vasculitis, infecciones víricas, infecciones víricas (por ejemplo, gripe) y cicatrización de heridas.

Pueden encontrarse criterios útiles para la evaluación de la actividad de la enfermedad en sujetos con colitis ulcerosa en, por ejemplo, Truelove et al. (1955) Br Med J 2: 1041-1048. Utilizando estos criterios, la actividad de la enfermedad puede caracterizarse en un sujeto con IBD como actividad de la enfermedad leve o actividad de la enfermedad grave. Los sujetos que no cumplen todos los criterios de actividad grave de la enfermedad y que superan los criterios de actividad leve de la enfermedad se clasifican como sujetos con actividad moderada de la enfermedad.

Los métodos de tratamiento divulgados actualmente también pueden aplicarse en cualquier momento del curso de la enfermedad. En ciertas realizaciones, los métodos se aplican a un sujeto con IBD durante un periodo de remisión (es decir, enfermedad inactiva). En tales realizaciones, los presentes métodos proporcionan beneficios al prolongar el periodo de remisión (p. ej., prolongando el periodo de enfermedad inactiva) o al prevenir, reducir o retrasar la aparición de la enfermedad activa. En otras realizaciones, los métodos pueden aplicarse a un sujeto con IBD durante un periodo de enfermedad activa. Dichos métodos proporcionan beneficios al reducir la duración del periodo de enfermedad activa, reducir o mejorar uno o más síntomas de la IBD, o tratar la IBD.

Las medidas para determinar la eficacia del tratamiento de la IBD en la práctica clínica se han descrito e incluyen, por ejemplo, las siguientes: control de los síntomas; cierre de la fístula; extensión de la terapia con corticosteroides necesaria; y, mejora de la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) puede evaluarse mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ), que se utiliza ampliamente en la práctica clínica para evaluar la calidad de vida de un sujeto con IBD. (Véase Guyatt et al. (1989) Gastroenterology 96:804-810.) En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una lesión, enfermedad o afección hepática inmunomediada. Tpl2 puede mediar en enfermedades o afecciones hepáticas relacionadas con el sistema inmunitario. (Vyrla et. al., The Journal of Immunology, 2016, 196; Perugorria et. al., Hepatology, 2013;57:1238-1249).

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es la hepatitis alcohólica. La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico caracterizado por ictericia e insuficiencia hepática que se desarrolla en sujetos con abuso crónico y activo de alcohol. (See Akriviadis E. et. al, Ann Gastroenterol. 2016 Apr-Jun; 29(2): 236-237). La hepatitis alcohólica puede causar cirrosis y fibrosis de las células hepáticas. Para tratar la hepatitis alcohólica pueden utilizarse glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) e inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, pentoxifilina). Estos compuestos pueden utilizarse como tratamientos independientes o en combinación con los tratamientos actuales de la hepatitis alcohólica.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis lúpica, trastornos relacionados con el lupus u otros trastornos autoinmunes o un síntoma de SLE. Los síntomas del lupus eritematoso sistémico incluyen dolor articular, inflamación de las articulaciones, artritis, fatiga, caída del cabello, llagas en la boca, inflamación de los ganglios linfáticos, sensibilidad a la luz solar, erupciones cutáneas, dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de personalidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ritmos cardíacos anormales, tos con sangre y dificultad para respirar, coloración irregular de la piel y fenómeno

de Raynaud.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es una insuficiencia hepática aguda o crónica, afecciones colestásicas intrahepáticas agudas, de trastornos inflamatorios obstructivos o crónicos que surgen de una composición biliar inadecuada, cirrosis inducida por alcohol y colestasis asociada, un efecto colestásico o fibrótico asociado a una cirrosis inducida por el alcohol o a una forma de hepatitis de origen vírico, una esteatohepatitis asociada a la quimioterapia (CASH), un estado colestásico intrahepático o extrahepático crónico, un trastorno inflamatorio crónico u obstructivo del hígado, una fibrosis hepática congénita, un trastorno lipídico o un trastorno de las lipoproteínas, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática o isquemia hepática tras resección hepática mayor, esteatosis hepática o un síndrome asociado, isquemia hepática tras resección hepática mayor, una enfermedad neoplásica del tracto gastrointestinal o del hígado, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), trastornos inflamatorios obstructivos o crónicos del hígado, obesidad, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), colestasis familiar progresiva, o un síndrome metabólico seleccionado del grupo que consiste en condiciones combinadas de dislipidemia, diabetes e índice de masa corporal anormalmente alto.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es la enfermedad renal diabética (DKD).

Los métodos de la presente divulgación proporcionan específicamente mejoras en cualquiera de los criterios de respuesta anteriores.

Terapias Combinadas

En una realización, los compuestos aquí descritos pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En algunas realizaciones, el/los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) está(n) siendo utilizado(s) y/o desarrollado(s) para tratar trastornos inflamatorios (por ejemplo, IBD). Lo uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser antagonistas de los adrenorreceptores beta, inhibidores de la betaglucuronidasa, moduladores de los receptores de la bradicinina, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de los canales de calcio, inhibidores de la catepsina S, antagonistas de la quimiocina CCR3, antagonistas del receptor del ligando CD40, inhibidores del ligando de la quimiocina CXC, Inhibidores del gen CHST15, Moduladores del colágeno, Antagonistas del CSF-1, Inhibidores de la ciclooxigenasa, Inhibidores del citocromo P450 3A4, Inhibidores del ligando de la eotaxina, Agonistas del receptor prostanoide EP4, Inhibidores del ligando de la fractalquina, Antagonistas del receptor 2 de ácidos grasos libres, Inhibidores del factor de transcripción GATA 3, Agonistas del péptido 2 similar al glucagón, Agonistas de los glucocorticoides, Agonistas del receptor de la guanilato ciclasa, Inhibidores de la histona desacetilasa, Moduladores de antígenos HLA de clase II, Antagonistas de la IL-12, Antagonistas de la IL-13, Antagonistas de la IL-23, Antagonistas de la IL-6, Moduladores del receptor de la IL-6, Moduladores del receptor de la interleucina-7, Antagonistas de la IL-7, Antagonistas de la IL-8, Antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1, Antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7, Antagonistas de la integrina alfa-E, Antagonistas de la integrina, Antagonistas de la integrina beta-7, Inhibidores del ligando de la interleucina, Antagonistas del receptor 17A de la interleucina, Ligandos de la interleucina-1 beta, Moduladores del ligando de la interleucina-1 beta, Inhibidores de la tirosina quinasa JAK, Inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, Inhibidores de la tirosina quinasa Jak3, Moduladores de la proteína 2 similar a LanC, Moduladores de la lipoxigenasa, Inhibidores de MAdCAM, Inhibidores de la metaloproteasa de matriz, Agonistas de la melanocortina, Inhibidores de la metaloproteasa-9, Agonistas del receptor C del péptido natriurético, Ligandos de la neuregulina-4, Antagonistas de los receptores NK activadores de NK D NKG2, Antagonistas de los receptores opioides, Antagonistas del receptor opioide delta, Inhibidores de la oxidorreductasa, Agonistas del purinoceptor P2X7, Inhibidores de la PDE 4, Moduladores del péptido estimulante de la fagocitosis, Inhibidores de los canales de potasio, Agonistas de PPAR alfa, Agonistas de PPAR delta, Agonistas de PPAR gamma, Inhibidores de la proteína fimH, Inhibidores del ligando-1 de la glicoproteína P-selectina, Inhibidores de la ARN polimerasa, Estimuladores de la esfingosina 1 fosfatasa 1, Moduladores de la esfingosina 1 fosfatasa, Agonistas del esfingosina-1 fosfato receptor-1, Antagonistas del esfingosina-1 fosfato receptor-1, Moduladores del esfingosina-1 fosfato receptor-5, Inhibidores del gen STAT3, Inhibidores del antígeno-1 de las células madre, Moduladores de la superóxido dismutasa, Estimuladores de la superóxido dismutasa, Inhibidores del ligando del TGF beta 1, Agonistas de la timulina, Antagonistas del TLR, Agonistas del TLR, Inhibidores del ligando del TNF alfa, Antagonistas del TNF, Moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14, Moduladores del receptor del TNF de tipo II, Inhibidores de la zonulina.

Los agentes terapéuticos adicionales ejemplares incluyen ABX-464, adalimumab; alicaforsen, ALLO-ASC-CD, AMG-966, anakinra, apremilast; Alequel; AMG-139; amiselimod, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, balsalazida; dipropionato de beclometasona; BI-655130, BMS-986184; budesonida; CEQ-508; certolizumab; Clostridium butyricum; ChAdOx2-HAV, fosfato sódico de dexametasona, DNVX-078, etanercept; ETX-201, golimumab; infliximab; mesalazina, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JB11-2.5Rx, JNJ-64304500, naltrexona; natalizumab; neihulizumab, olsalazina; PH-46-A, propionil-L-carnitina; PTG-100; remestemcel-L; tacrolimus; teduglutida; tofacitinib; ASP-1002; ustekinumab; vedolizumab; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; Thetanix; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-annexina V-128; bertilimumab; DLX-105; dolcanatida; E-6011; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostat; GLPG-0974; iberogast; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; acetato de larazotida; LY-3074828, midismase; olokizumab; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; prednisolona; QBECO; RBX-2660, JKB-122; SB-

012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; zucapsaicina; ABT-494; Ampion; BI-655066; carotegast metil; cobitolimod; elafibránor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02, ozanimod; peficitinib; RHB-104; rifaximina; tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatida; o AZD-058.

5 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen uno o más moduladores de la alfafetoproteína, como ACT-101; antagonistas de los adrenoreceptores beta, como NM-001; inhibidores de la calcineurina, como tacrolimus; moduladores del metabolismo de los carbohidratos, como ASD-003; Inhibidores de la catepsina S, como VBY-129; Antagonistas del receptor del ligando CD40, como FFP-104, BI-655064; Inhibidores del ligando de la quimiocina CXC, como LY-3041658; Inhibidores del gen CHST15, como STNM-01; Moduladores del colágeno, como ECCS-50 (DCCT-10);
 10 Antagonistas del CSF-1, como JNJ-40346527 (PRV-6527); Modulador de la quimioquina CX3CR1, como E-6130; Ecobiótico, como SER-287; Inhibidores del ligando de la eotaxina, como bertilimumab; Agonistas del receptor prostanoide EP4, como KAG-308; Modulador de la ATP sintasa F1F0, como LYC-30937 EC; Inhibidores del ligando de la fractalquina, como E-6011; Antagonistas del receptor 2 de ácidos grasos libres, como GLPG-0974; Inhibidores del factor de transcripción GATA 3, como SB-012; Agonistas del péptido 2 similar al glucagón, como teduglutida; Agonistas de glucocorticoides, como budesonida, dipropionato de beclometasona, fosfato sódico de dexametasona; Agonistas del receptor de la guanilato ciclasa, como dolcanatida; Inhibidor de la prolil hidroxilasa HIF, como DS-1093, AKB-4924; Inhibidores de la histona desacetilasa, como givinostat; Moduladores de antígenos HLA de clase II, como moduladores de proteínas HLA de clase II; Antagonistas de la IL-12, como ustekinumab (IL12/IL23); antagonistas de la IL-13, como tralokinumab; agonistas de la IL-22, como RG-7880; antagonistas de la IL-23, como tildrakizumab, risankizumab (BI-655066), mirikizumab (LY-3074828), brazikumab (AMG-139), PGT-200; antagonistas de la IL-6, como olokizumab; Antagonistas de los receptores de IL-8, como clotrimazol; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1, como natalizumab; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7, como etrolizumab ($\alpha 4\beta 7/\alpha E\beta 7$), vedolizumab, carotegast metil, TRK-170 ($\alpha 4\beta 7/\alpha 4\beta 1$), PTG-100; antagonistas de la integrina, como E-6007; Inhibidores del ligando de la interleucina, como bimekizumab (IL-17A/IL-17E); Antagonistas del receptor de la interleucina 17A, como brodalumab; Ligandos de la interleucina 1 beta, como K(D)PT; Inhibidor del receptor 2 similar a la interleucina 1, como BI-655130; Modulador del receptor de la IL-6, como olamkicept; Inhibidores de la tirosina quinasa JAK, como tofacitinib (1/3), peficitinib (1/3), TD-3504, TD-1473; inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, como upadacitinib (ABT-494), filgotinib, GLPG-0555, PF-06700841 (JAK1/Tyk2); inhibidores de la tirosina quinasa Jak3, como PF-06651600; Moduladores de LanC like protein 2, como BT-11; Inhibidores de MAdCAM, como SHP-647 (PF-547659); Antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH-1), como CSTI-100; Agonistas de la melanocortina, como ASP-3291, PL-8177; Inhibidores de la metaloproteasa-9, como GS-5745; Agonistas del receptor C del péptido natriurético, como plecanatida; Ligandos de la neuregulina-4, como NRG-4; Antagonistas del receptor NK activador de NK D, como JNJ-4500; Antagonistas del receptor opioide, como naltrexona, IRT-103; Inhibidor del ligando OX40, como KHK-4083; Inhibidores de la oxidoreductasa, como la olsalazina; modulador del purinoceptor P2X7, como el SGM-1019; inhibidores de la PDE 4, como el apremilast; agonistas PPAR alfa/delta, como el elafibránor (GFT-1007); agonistas PPAR gamma, como el GED-0507-34-Levo; inhibidores de la proteína fimH, como el EB-8018; Inhibidores del ligando-1 de la glicoproteína P-selectina, como SEL-K2, neihulizumab; Inhibidor del receptor de la tirosina quinasa Ret, como GSK-3179106; Inhibidor de la quinasa RIP-1, como GSK-2982772; Inhibidor de la quinasa RIP-2, como GSK-2983559; Estimuladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1, como etrasimod; Agonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato, como ozanimod, mocravimod (KRP-203), BMS-986166; Antagonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato, como amiselimod (MT-1303); Inhibidores del antígeno-1 de células madre, como Ampion (DMI-9523); Moduladores de la superóxido dismutasa, como midismase; Antagonistas de TLR-4, como JKB-122; agonistas de TLR-9, como cobitolimod; inhibidores del ligando alfa del TNF, como adalimumab, certolizumab, infliximab, golimumab, DLX-105, Debio-0512, HMPL-004, CYT-020-TNFB, V-565; antagonistas del TNF, como AVX-470, tulinerecept, etanercept; Inhibidor de TPL-2, como GS-4875; Moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14, como AEVI-002; Inhibidor del ligando del factor de necrosis tumoral 15, como PF-06480605; Antagonista del receptor de IL-1 de tipo I, como anakinra; y/o Inhibidores de zonulina, como acetato de larazotida.

50 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$, o un agente que inhibe la expresión y/o la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológico. Por ejemplo, el inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ puede ser natalizumab o vedolizumab.

55 En algunas realizaciones, el uno o más agente terapéutico adicional puede ser un esteroide, incluyendo pero no limitado a, los corticosteroides. Los corticosteroides pueden administrarse por diversas vías, como la intravenosa (metilprednisolona, hidrocortisona), la oral (prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona) o la tópica (enema, supositorio o espuma).

60 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de MMP9, o un agente que inhibe la expresión y/o actividad de MMP9. Una secuencia representativa de la proteína MMP9 es el número de acceso al GenBank NP_004985. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológico. Por ejemplo, Gu et al., The Journal of Neuroscience, 25(27): 6401-6408 (2005) divulga un inhibidor específico de MMP9, SB-3CT (CAS 292605-14-2). Además, también se ha demostrado que el ARNsi, el ARN antisentido y los anticuerpos inhiben la expresión o la actividad de la MMP9 y están dentro del ámbito de la presente divulgación. En una realización, un inhibidor de MMP9 es un anticuerpo monoclonal anti-MMP9. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional incluye un inhibidor de MMP9 y un nucleósido análogo como la gemcitabina.

65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor del receptor de esfingosina 1-fosfato

(S1P1), o un agente que inhibe la expresión y/o actividad de S1P1. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológico. Por ejemplo, el inhibidor de S1P1 puede ser RPC1063.

5 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor del TNF, o un agente que inhibe la expresión y/o la actividad del TNF. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológico. Por ejemplo, el inhibidor del TNF puede ser golimumab.

10 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se utilizan y/o desarrollan para tratar la colitis ulcerosa (CU) y/o la enfermedad de Crohn (EC). El agente puede ser un biológico o una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el agente es un modulador (*p. ej.*, agonista o antagonista) de alfa-fetoproteína, beta adrenoceptor, calcineurina, metabolismo de carbohidratos, catepsina S, S1P1, IL-6, CX3CL1, DHODH, $\alpha 4$, $\beta 7$, JAK, TNF, CB, IL-12/IL-23, CCL20, TLR9, MAdCAM, CCR9, CXCL10, Smad7, PDE4, MC, VLA-1, GC, GATA-3, Eotaxina, FFA2, LIGHT, FMS, MMP9, CD40, Esteroide, 5-ASA, Immunomod, STAT3, y/o EP4.

15 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales se utilizan y/o desarrollan para tratar la IBD. Entre los ejemplos no limitativos de agentes que se están utilizando y/o desarrollando para tratar la IBD se incluyen ABX-464, adalimumab; alicaforsen, ALLO-ASC-CD, AMG-966, anakinra, apremilast; Alequel; AMG-139; amiselimod, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, balsalazida; dipropionato de beclometasona; BI-655130, BMS-986184; budesonida; CEQ-508; certolizumab; Clostridium butyricum; ChAdOx2-HAV, fosfato sódico de dexametasona, DNVX-078, etanercept; ETX-201, golimumab; infliximab; mesalazina, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JB11-2.5Rx, JNJ-64304500, naltrexona; natalizumab; neihulizumab, olsalazina; PH-46-A, propionil-L-carnitina; PTG-100; remestemcel-L; tacrolimus; teduglutida; tofacitinib; ASP-1002; ustekinumab; vedolizumab; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; Thetanix; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-annexina V-128; bertilimumab; DLX-105; dolcanatida; E-6011; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostat; GLPG-0974; iberogast; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; acetato de larazotida; LY-3074828, midismase; olokizumab; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; prednisolona; QBECO; RBX-2660, JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; zucapsaicina; ABT-494; Ampion; BI-655066; carotegast metil; cobitolimod; elafibranor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02, ozanimod; peficitinib; RHB-104; rifaximina; tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatida; y AZD-058.

30 Ejemplos no limitantes de agentes que se están utilizando y/o desarrollando para tratar la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) incluyen PF-06410293 (de Pfizer), SAN-300 (modulador de VLA-1, de Salix), SAR252067 (modulador de LIGHT, de Sanofi), PF-00547659 (modulador de MAdCAM, de Pfizer), Eldelumab (modulador de Smad7, de BMS), AMG 181/ MEDI-7183 (modulador de $\beta 7$, de Amgen/AstraZeneca), Etrolizumab (modulador de $\beta 7$, de Roche), Ustekinumab (modulador de IL-12/IL-23, de J&J), Remicade (modulador del TNF, de J&J y Merck), Entyvio (modulador $\beta 7$, de Takeda), Humira (modulador TNF, de Abbvie), Infliximab (de Celtrion), PF-06651600 (de Pfizer), GSK2982772 (de GSK), GLPG1205 (modulador FFA2, de Galapagos), AG014 (de Intrexon) y Vidofludimus (modulador DHODH, de 4SC).

40 En algunas realizaciones, el uno o más agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de JAK, como un inhibidor selectivo de JAK-1. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológico. Por ejemplo, el inhibidor de JAK puede ser Filgotinib, GLPG0634 (modulador de JAK, de Galápagos).

45 En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales son un inhibidor ACE, un inhibidor de la acetaldehído deshidrogenasa, un inhibidor de la acetil CoA carboxilasa, un inhibidor de la acetil CoA carboxilasa, un inhibidor de la diacilglicerol O aciltransferasa 2, un agonista del receptor de adenosina A3, Agonista del receptor de adiponectina, Estimulador de la aldehído deshidrogenasa 2, Inhibidor de la proteína quinasa AKT, Proteína quinasa activada por AMP (AMPK), Activador de la AMP quinasa, Inhibidor de la ATP citrato liasa, Estimulador de la proteína quinasa activada por AMP, Estimulador de la óxido nítrico sintasa endotelial, Estimulador de la deacetilasa dependiente de NAD sirtuina-1, Agonista del receptor de andrógenos, Agonista del receptor de amilina, Antagonista del receptor de angiotensina II AT-1, Modulador de la proteína autofagia, Inhibidores de la autotaxina, Inhibidor del receptor de tirosina quinasa Axl, Estimulador de la proteína Bax, Lípido bioactivo, Agonista de la calcitonina, Modulador del receptor cannabinoide, Inhibidor de la caspasa, Estimulador de la caspasa 3, Inhibidor de la catepsina, Inhibidor de la caveolina 1, Antagonista de la quimiocina CCR2, Antagonista de la quimiocina CCR2, Antagonista del receptor AT-1 de la angiotensina II, Antagonista de la quimiocina CCR3, Antagonista de la quimiocina CCR5, Antagonista CD3, Estimulador del canal de cloruro, Inhibidor CNR1, Inhibidor ciclina D1, Inhibidor citocromo P450 7A1, Inhibidor DGAT1/2, Inhibidor diacilglicerol O aciltransferasa 1 (DGAT1), Inhibidor citocromo P450 2E1 (CYP2E1), Antagonista de la quimiocina CXCR4, Inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, Modulador de la endosialina, Inhibidor del ligando de la eotaxina, Modulador de las proteínas de la matriz extracelular, Agonista del receptor X farnesoide, Inhibidores de la sintasa de ácidos grasos, Agonista del receptor del FGF1, Ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-15, FGF-19, FGF-21), Inhibidor de la galectina 3, Agonista del receptor del glucagón, Agonista del péptido 1 similar al glucagón, Agonista del receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G, Antagonista del receptor 84 acoplado a proteína G, Modulador de Hedgehog (Hh), Inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C, Modulador del factor nuclear 4 alfa de los hepatocitos (HNF4A), Modulador del factor de crecimiento de los hepatocitos, Inhibidor de la histona desacetilasa, Modulador STAT-3, Inhibidor de la HMG CoA reductasa, Inhibidor del factor 2 alfa inducible por hipoxia, Agonista de la IL-10, Antagonista de la IL-17, Inhibidor del cotransportador ileal de ácido biliar sódico, sensibilizador de la insulina, agonista del ligando de la insulina, agonista del receptor de la insulina, modulador de la integrina, antagonista de la integrina, inhibidor de la quinasa 4 asociada al receptor

de la interleucina 1 (IRAK4), agonista del receptor de la IL-6, inhibidor de la tirosina quinasa Jak2, inhibidor de la cetohecoquinasa (KHK), estimulador de Klotho beta, inhibidor de la 5-lipoxigenasa, inhibidor de la lipoproteína lipasa, receptor del hígado X, estimulador del gen LPL, antagonista del receptor de lisofosfatidato-1, inhibidor de la lisil oxidasa homóloga 2, modulador del receptor de manosa 1 de los macrófagos, inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), Inhibidor de la proteína quinasa MEKK-5, Antagonista del receptor MCH-1, Inhibidor de la amina oxidasa de cobre de membrana (VAP-1), Inhibidor de la metionina aminopeptidasa-2, Modulador de la proteína de unión metil CpG 2, Inhibidor del microARN-21(miR-21), Desacoplador mitocondrial, Inhibidor de la quinasa de linaje mixto-3, Estimulador de la proteína básica de la mielina, Inhibidor de la proteína 3 del dominio PYD de NACHT LRR (NLRP3), Estimulador de la sirtuina deacetilasa dependiente de NAD, Inhibidor de la NADPH oxidasa (NOX), Agonista del receptor 1 del ácido nicotínico, Estimulador del purinoceptor P2Y13, Moduladores del receptor nuclear, modulador del purinoceptor P2X7, inhibidor de la PDE 3, inhibidor de la PDE 4, inhibidor de la PDE 5, modulador del receptor beta del PDGF, estimulador de la fenilalanina hidroxilasa, inhibidor de la fosfolipasa C, agonista de PPAR alfa, agonista de PPAR delta, agonista de PPAR gamma, Inhibidor de la peptidil prolil cis-trans isomerasa A, modulador de PPAR gamma, antagonista del receptor 2 activado por proteasa, modulador de la proteína quinasa, inhibidor de la proteína quinasa asociada a Rho, inhibidor de la enzima S-nitrosoglutatión reductasa (GSNOR), inhibidor del transportador 2 de glucosa sódica, Inhibidor del factor de transcripción SREBP, Inhibidor de STAT-1, Inhibidor de estearoil CoA desaturasa-1, Inhibidor de STK25, Estimulador del supresor de la señalización de citoquinas-1, Estimulador del supresor de la señalización de citoquinas-3, Factor de crecimiento transformante β (TGF- β), Quinasa 1 activada por el factor de crecimiento transformante β (TAK1), Agonista beta del receptor de la hormona tiroidea, Antagonista TLR-4, Inhibidor de la transglutaminasa, Modulador del receptor tirosina quinasa, Modulador GPCR, Modulador del receptor de la hormona nuclear, Moduladores WNT, o Modulador YAP/TAZ e Inhibidor de la zonulina.

Por ejemplo, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden incluir A-4250, AC-3174, ácido acetilsalicílico, AK-20, alipogene tiparvovec, AMX-342, AN-3015, aramchol, ARI-3037MO, ASP-8232, AZD-2693, bertilimumab, betaína anhidra, BI-1467335, BMS-986036, BMS-986171, BMT-053011, BOT-191, BTT-1023, CAT-2003, cenicriviroc, CBW-511, CER-209, CF-102, CGS21680, CNX-014, CNX-023, CNX-024, CNX-025, cobiprostona, colessevelam, dapagliflozina, DCR-LIV1, pioglitazona deuterada enantiómero R, 2,4-dinitrofenol, DRX-065, DS-102, DUR-928, EDP-305, elafibranor (GFT-505), emricasan, enalapril, ertugliflozina, evogliptina, F-351, fluasterona (ST-002), FT-4101, GKT-831, GNF-5120, GRI-0621, GR-MD-02, GS-300, GS-4997, GS-9674, HTD-1801, HST-202, HST-201, hidroclorotiazida, icosabutato (PRC-4016), éster etílico icosapent, IMM-124-E, INT-767, INV-240, IONIS-DGAT2Rx, ipragliflozina, Irbesarta, propagermanio, IVA-337, JKB-121, KB-GE-001, KBP-042, KD-025, M790, M780, M450, metformina, sildenafil, LC-280126, linagliptina, liraglutida, LJN-452, LM-011, LM-002 (CVI-LM-002), LMB-763, LYN-100, MBX-8025, MDV-4463, mercaptamina, MGL-3196, MGL-3745, MP-301, MSDC-0602K, nacamizumab, NC-101, NDI-010976, ND-L02-s0201, NGM-282, NGM-313, NGM-386, NGM-395, NP-160, ácido norursodesoxicólico, NVP-022, O-304, ácido obeticoólico, 25HC3S, olesoxime, PAT-505, PAT-048, PB-4547, peg-ilodecakin, pioglitazona, pirfenidona, PRI-724, PX20606, Px-102, PX-L603, PX-L493, PXS-4728A, PZ-235, GRX-009, remogliflozina etabonato, RG-125 (AZD4076), RPI-500, saroglitazar, semaglutida, simtuzumab, solitromicina, sotagliflozina, estatinas (atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina), TCM-606F, TEV-45478, TQA-3526, tipelukast (MN-001), TLY-012, TRX-318, TVB-2640, UD-009, ácido ursodesoxicólico, VBY-376, VBY-825, VK-2809, vismodegib, volixibat etanolato potásico hidrato (SHP-626), VVP-100X, WAV-301, WNT-974, XRx-117, ZGN-839, ZG-5216, ZSYM-008, ZYSM-007.

Kits

En el presente documento también se divulgan kits que incluyen un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un análogo deuterado del mismo, y un envase adecuado. En una realización, el kit incluye además instrucciones de uso. En una realización, un kit incluye un compuesto de Fórmula I (o cualquier otra Fórmula descrita en el presente documento), o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, descritas en el presente documento.

En el presente documento también se divulgan artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado del mismo en un envase adecuado. El envase puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

Composiciones Farmacéuticas y Modos de Administración

Los compuestos aquí descritos suelen administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluida la solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en el arte farmacéutico. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace

Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

5 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse por diversos métodos, incluyendo, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

10 Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en las que pueden incorporarse las composiciones farmacéuticas aquí descritas para su administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

15 La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos aquí descritos. La administración puede realizarse, por ejemplo, mediante cápsulas o comprimidos con cubierta entérica. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, el principio activo suele diluirse en un excipiente y/o encerrarse en un soporte de este tipo que puede tener forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede presentarse en forma de material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

25 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

35 Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras su administración al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímeros o formulaciones de matriz fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las Patentes de EE.UU. N.º 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para su uso en los métodos aquí divulgados emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos aquí descritos en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Patentes de EE.UU. N.º 5,023,252, 4,992,445, y 5,001,139. Dichos parches pueden fabricarse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

45 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contenga una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede dispersarse uniformemente por toda la composición, de modo que ésta pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas.

55 Los comprimidos o píldoras de los compuestos aquí descritos pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede incluir un componente de dosificación interior y otro exterior, este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

65 Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse

mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede estar conectado a una tienda de campaña con mascarilla facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administren la formulación de forma adecuada.

5

Administración

El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto dado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad dada en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en el presente documento por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Dosis de entre 0,1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiados entre 0,1 y 100 mg/kg. En otras realizaciones puede ser adecuada una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización según el peso corporal del sujeto puede ser útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de tamaños muy dispares, como ocurre cuando se utiliza el fármaco tanto en niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis eficaz en un sujeto no humano, como un perro, a una dosis adecuada para un sujeto humano.

10

15

La dosis diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito en el presente documento administrada por dosis o por día. La dosis diaria de un compuesto de Fórmula I puede estar comprendida entre aproximadamente 1 mg y 4.000 mg, entre aproximadamente 2.000 y 4.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 1.000 mg/día, entre aproximadamente 10 y 500 mg/día, entre aproximadamente 20 y 500 mg/día, entre aproximadamente 50 y 300 mg/día, entre aproximadamente 75 y 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 y 150 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis diaria de un compuesto de Fórmula I, o de otra fórmula descrita en el presente documento, está comprendida entre unos 150 mg/día y 1000 mg/día.

20

25

Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 mg y 1.000 mg, entre aproximadamente 1.000-2.000 mg/día, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día, o entre aproximadamente 100-150 mg/día.

30

Los compuestos de la presente solicitud o las composiciones de los mismos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, utilizando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos puede continuarse durante un número de días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, para un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia contra el cáncer, y con frecuencia se alternan con periodos de descanso de entre 1 y 28 días, comúnmente de entre 7 y 14 días. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

35

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 800 mg de un compuesto descrito en el presente documento y aumentar la dosis por incrementos hasta que se alcance la eficacia clínica. Se pueden utilizar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 ó 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana o una vez por semana.

40

Síntesis de Compuestos

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse utilizando los métodos divulgados en el presente documento y las modificaciones rutinarias de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y los métodos bien conocidos en la materia. Además de los métodos aquí descritos, pueden utilizarse métodos sintéticos convencionales y bien conocidos. La síntesis de los compuestos típicos aquí descritos puede realizarse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden comprarse comercialmente, por ejemplo, a Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

50

Síntesis General

Las realizaciones típicas de los compuestos aquí descritos pueden sintetizarse utilizando los esquemas de reacción generales que se describen a continuación. Será aparente dado la descripción herein que los esquemas generales pueden ser alterados por sustitución de los materiales de empezar con otros materiales habiendo estructuras similares para tener como resultado productos que son correspondientemente diferentes. A continuación se describen las síntesis para ofrecer numerosos ejemplos de cómo pueden variar los materiales de partida para obtener los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se han definido los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios pueden determinarse generalmente por inspección. Los materiales de partida suelen obtenerse de fuentes comerciales o sintetizarse mediante métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos aquí expuestos. En general, los compuestos aquí descritos son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

60

65

Parámetros de la Reacción Sintética

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos especificados o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger determinados grupos funcionales, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, en T. W. se describen numerosos grupos protectores. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley, Nueva York, y referencias citadas en la misma.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen en el ámbito de la presente divulgación, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de dichos compuestos pueden separarse utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

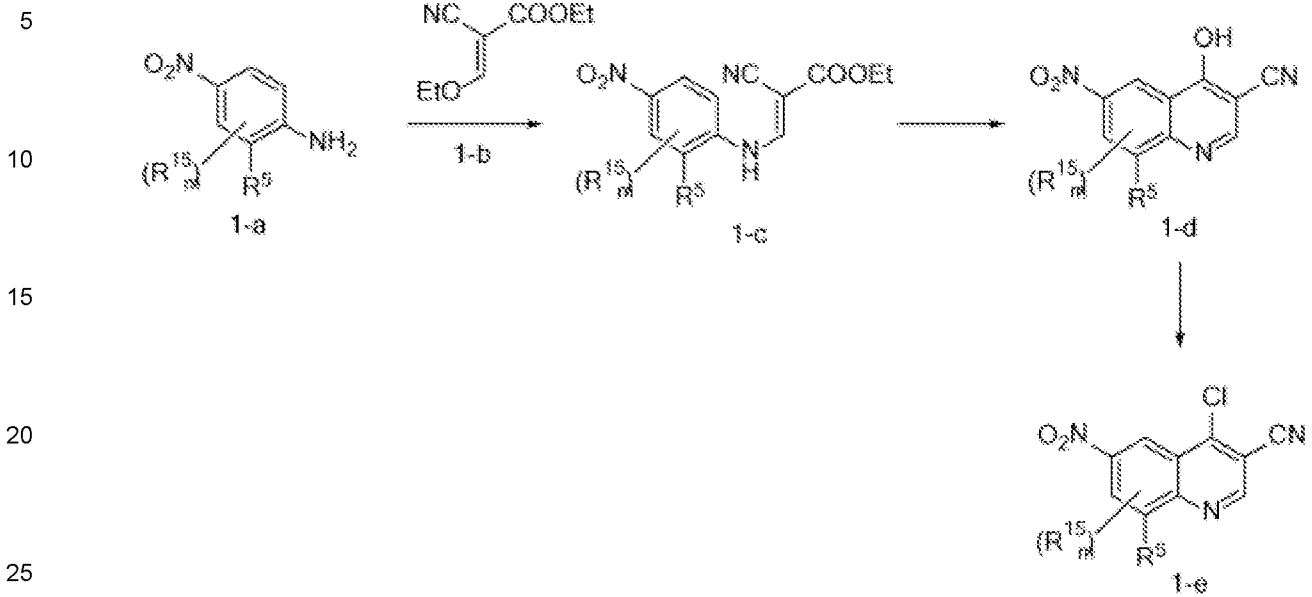
Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

El término "disolvente" se refiere generalmente a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con ella (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones pueden llevarse a cabo bajo un gas inerte, preferentemente argón o nitrógeno.

El término "q.s." significa añadir una cantidad suficiente para lograr una función establecida, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

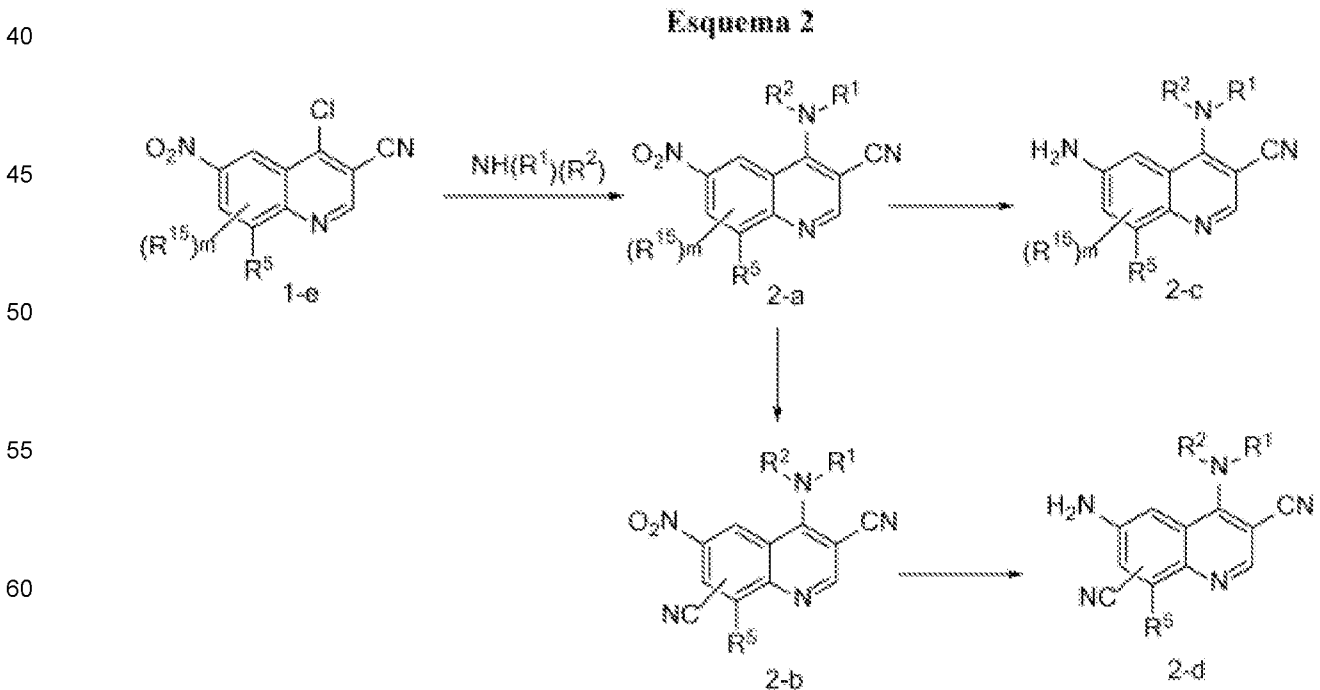
Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse proporcionando en primer lugar un núcleo de quinoleína sustituida y, opcionalmente, modificando aún más el núcleo según se desee para proporcionar los sustituyentes divulgados en el presente documento. El **Esquema 1** muestra la preparación de un núcleo de quinoleína para proporcionar compuestos de Fórmula 1-e, donde m, R⁵ y R¹⁵ son como se definen en el presente documento, o son un grupo funcional que puede convertirse en el mismo utilizando condiciones de reacción estándar.

Esquema 1



En el **Esquema 1**, **1-a** y **1-b** convenientemente sustituidos se condensan en un disolvente adecuado (p. ej., DMF, etc.) en presencia de catalizador (p. ej., Cs_2CO_3 , etc.) a una temperatura elevada (p. ej., unos 40-50 °C) para proporcionar **1-c**. A continuación, el compuesto **1-c** se convierte en **1-d** en condiciones de ciclización térmica (es decir, a unos 250 °C) o en condiciones de microondas. La cloración de **1-d** para obtener **1-e** se consigue utilizando un agente clorante adecuado (p. ej., POCl_3 , SOCl_2 , etc.) a temperatura elevada (p. ej., unos 110-120 °C) en presencia de una base (p. ej., piridina, dimetilaminina, dietilaminina, etc.) o un catalizador (p. ej., DMF, DEF, etc.) y en un disolvente adecuado (p. ej., clorobenceno, CH_3CN , etc.) o en condiciones sin disolvente (es decir, puro).

El **Esquema 2** muestra una síntesis de compuestos de Fórmula **2-c** y **2-d** donde m, R^1 , R^2 , R^5 y R^{15} son como se definen en el presente documento.

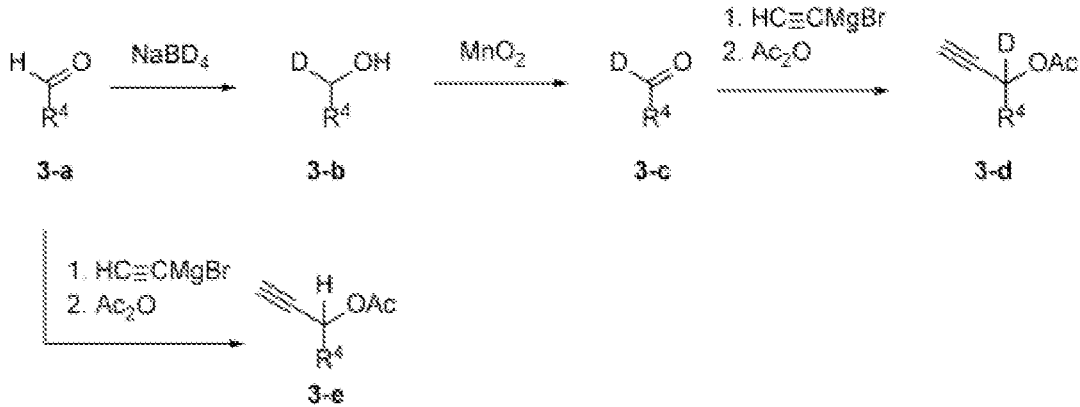


En el **esquema 2**, **1-e** se hace reaccionar con una amina adecuada en condiciones estándar de sustitución aromática

nucleofílica en presencia de una base (p. ej., NEt_3 , etc.) y a temperatura elevada (p. ej., $150\text{ }^\circ\text{C}$) para obtener **2-a**. Los compuestos de Fórmula I en los que R^5 y/o R^{15} es ciano se obtienen haciendo reaccionar **2-a** con un agente cianante adecuado (p. ej., CuCN , $\text{Zn}(\text{CN})_2$, etc.) en presencia de un catalizador (p. ej., paladio, níquel, cobre, etc.). Los compuestos **2-c** y **2-d** se obtienen mediante la reducción del grupo nitro de los compuestos **2-a** o **2-b**, respectivamente (utilizando, por ejemplo, Fe , SnCl_2 , etc.).

El **esquema 3** muestra la síntesis de los compuestos **3-d** y **3-e**, en los que R^4 es como se define en el presente documento.

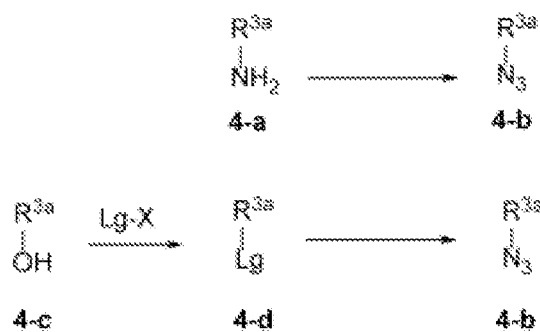
Esquema 3



En el **Esquema 3**, el **3-c** deuterado se obtiene reduciendo el aldehído **3-a** convenientemente sustituido con un agente reductor que contenga deuterio (p. ej., NaBD_4), seguido de la oxidación de **3-b** al aldehído **3-c** correspondiente en condiciones oxidantes estándar (p. ej., MnO_2 , Fe_2O_3 , NiO , CuO , ZnO , ZrO_2 , La_2O_3 , Sm_2O_3 , Eu_2O_3 , Yb_2O_3 , etc.). El compuesto **3-d** se obtiene en dos pasos por reacción de **3-c** con etil Grignard, seguida de acilación del alcohol resultante con anhídrido acético en presencia de una base (por ejemplo, piridina, TEA, etc.). El compuesto **3-e** se obtiene en un proceso similar de dos pasos haciendo reaccionar el aldehído **3-a** convenientemente sustituido con etil Grignard, seguido de la acilación del alcohol resultante con anhídrido acético.

El **Esquema 4** muestra una síntesis de compuestos de azida convenientemente protegidos de Fórmula **4-b**, donde Lg es un grupo saliente y R^{3a} es como se define en el presente documento.

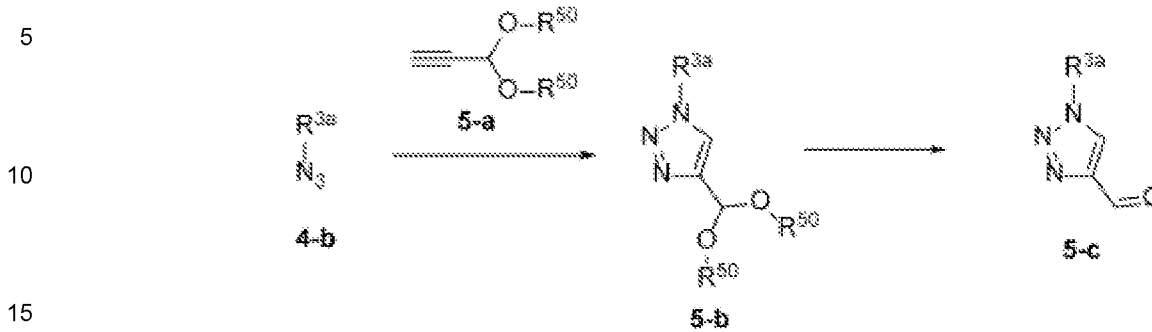
Esquema 4



En el **Esquema 4**, la amina **4-a** convenientemente sustituida se trata con un agente de transferencia diazo (p. ej., clorhidrato de imidazol-1-sulfonyl azida) para obtener la **4-b** correspondiente. Alternativamente, **4-b** puede obtenerse en dos pasos a partir del alcohol **4-c** por conversión de la fracción hidroxilo en un grupo saliente adecuado (Lg) (p. ej., TsO^- , MsO^- , NsO^- , TfO^- , etc.) seguido de desplazamiento nucleofílico con azida.

El **Esquema 5** muestra una síntesis de compuestos intermedios de Fórmula **5-c**, donde R^{50} es alquilo y R^{3a} es como se define en el presente documento.

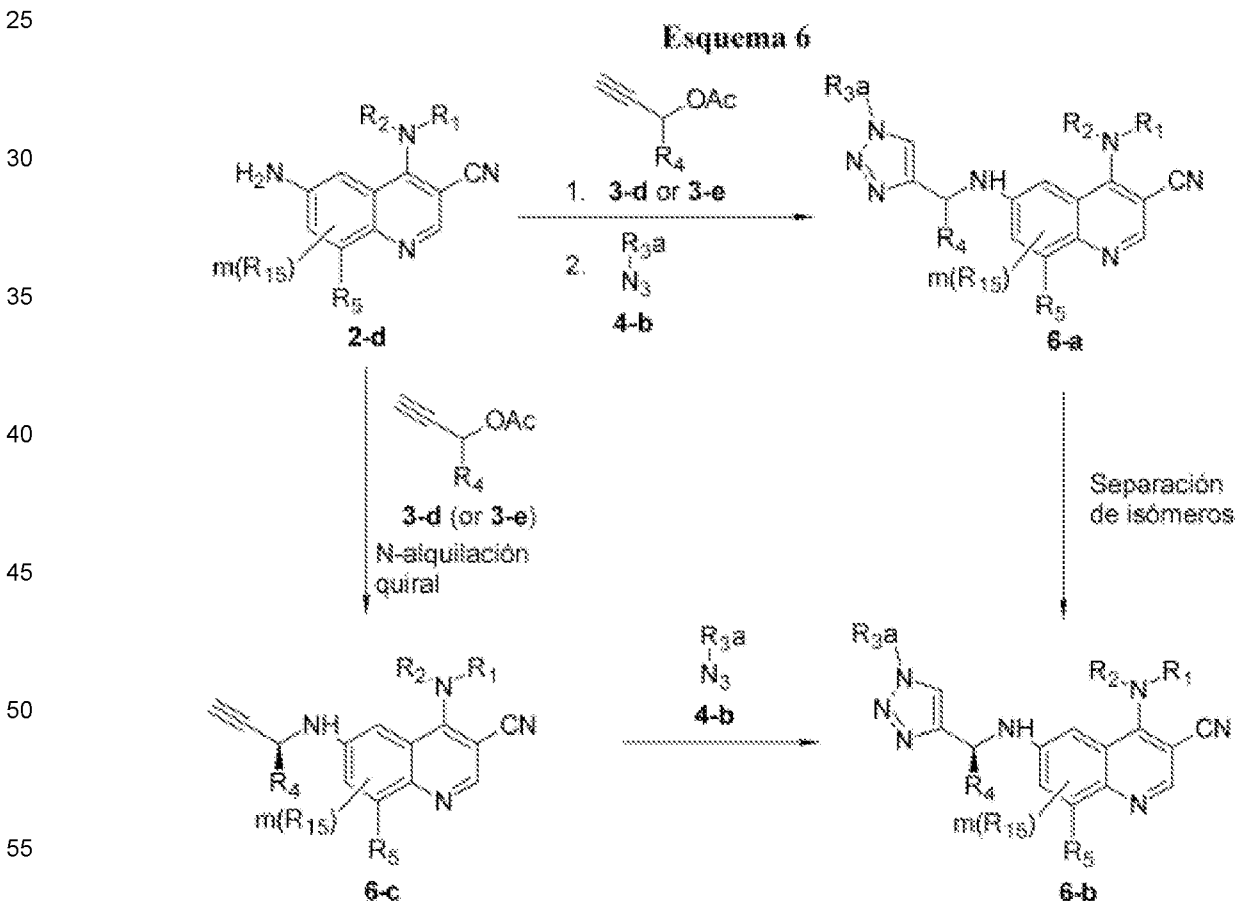
Esquema 5



En el Esquema 5, el triazol **5-b** convenientemente sustituido se obtiene por reacción de **4-b** con **5-a** utilizando condiciones estándar de cicloadición 1,3-dipolar. El acetal **5-b** se convierte en el correspondiente aldehído **5-c** en condiciones estándar de desprotección carbonílica (por ejemplo, ácido acuoso).

El esquema 6 muestra una síntesis ejemplar de los compuestos de **6b** y **6c**, donde R^{3a} , m , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^{15} son como se definen en el presente documento.

Esquema 6

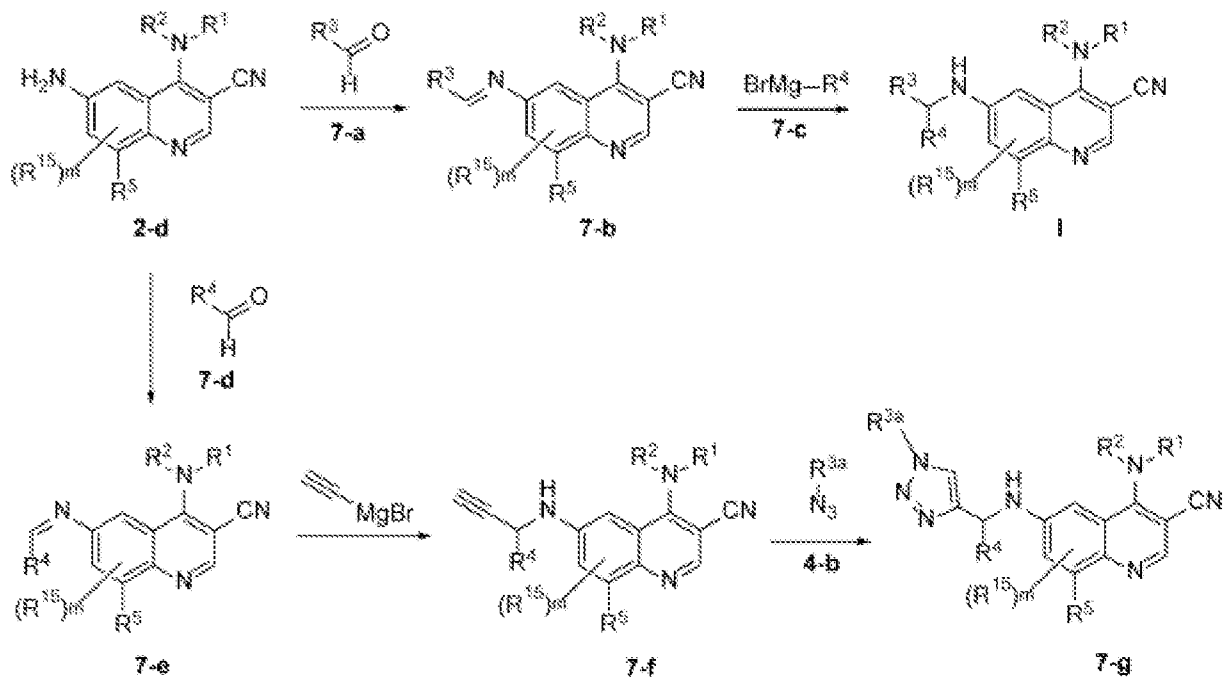


En el Esquema 6, los compuestos de Fórmula **6-c** pueden obtenerse mediante N-alkilación de la amina **2-d** (o **3-e**), seguida de ciclización con azida **4-b** en condiciones estándar de cicloadición 1,3-dipolar. La separación de los isómeros de Fórmula **6-a** para dar compuestos de Fórmula **6-b** puede realizarse mediante técnicas estándar de separación/resolución quiral (p. ej., cromatografía quiral, cristalización, etc.). Alternativamente, los compuestos de Fórmula **6-b** pueden obtenerse mediante N-alkilación enantioselectiva de **2-d** con **3-d** (o **3-e**) utilizando un complejo metálico quiral (p. ej., $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$, $CuOTf$ benceno, $Cu(OAc)_2$, o $Cu(I)$), etc., con un ligando quiral). En la bibliografía pueden encontrarse condiciones de reacción adecuadas y ligandos/complejos quirales ejemplares (véase, por ejemplo, Detz, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3777 -3780). Al poner en contacto el compuesto **6-c** con la azida **4-b** en condiciones

estándar de cicloadición 1,3-dipolar se obtiene el compuesto **6-b**. **6-c** puede aislarse o no antes de la adición del compuesto **4-b**.

El **esquema 7** muestra una síntesis alternativa, que conduce al compuesto **7-g** mediante formación de imina y posterior adición nucleofílica, donde R^{3a} , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{15} son como se definen en el presente documento.

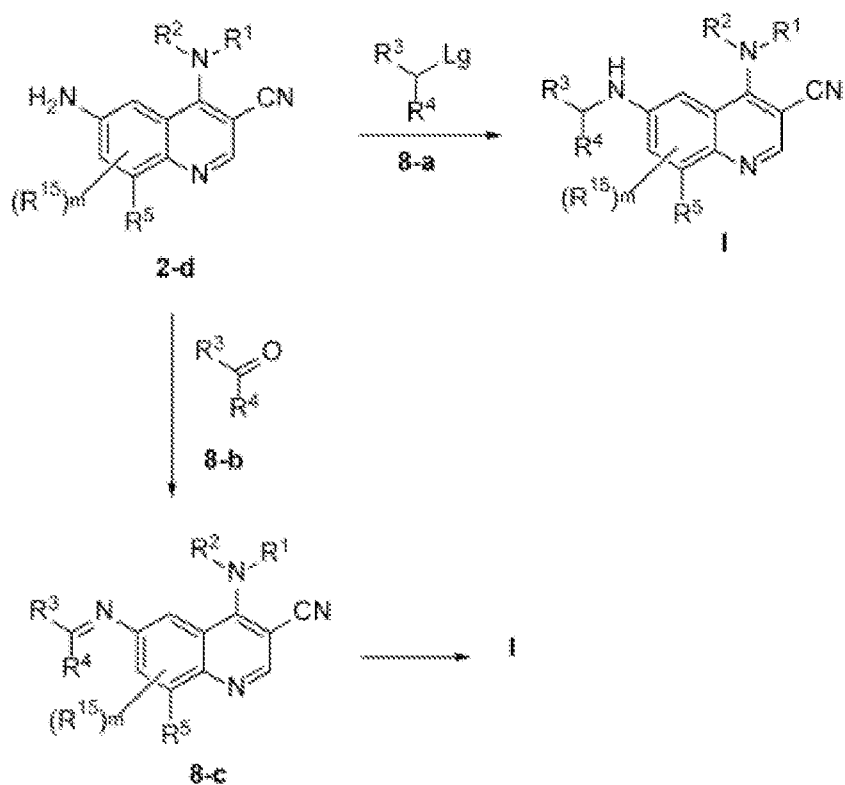
Esquema 7



En el **Esquema 7**, la amina **2-d** se hace reaccionar con el aldehído **7-a** para obtener la correspondiente imina **7-b** en condiciones estándar de formación de iminas. A continuación, el compuesto **7-b** se hace reaccionar con el reactivo de Grignard **7-c** para obtener la Fórmula I. Alternativamente, **2-d** se puede hacer reaccionar con el aldehído **7-d** para obtener la imina **7-e**, que se hace reaccionar a continuación con etil Grignard para obtener el compuesto **7-f**. A continuación, el compuesto **7-f** puede convertirse en el compuesto **7-g** en condiciones estándar de cicloadición 1,3-dipolar con **4-b**, como se muestra en el **Esquema 6**. Además, la resolución de los isómeros de Fórmula I o del compuesto **7-g** puede realizarse utilizando condiciones estándar de separación/resolución quiral (por ejemplo, cromatografía quiral, cristalización, etc.).

El **esquema 8** muestra otra síntesis que conduce al compuesto **8-c**, donde m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{15} son como se definen en el presente documento.

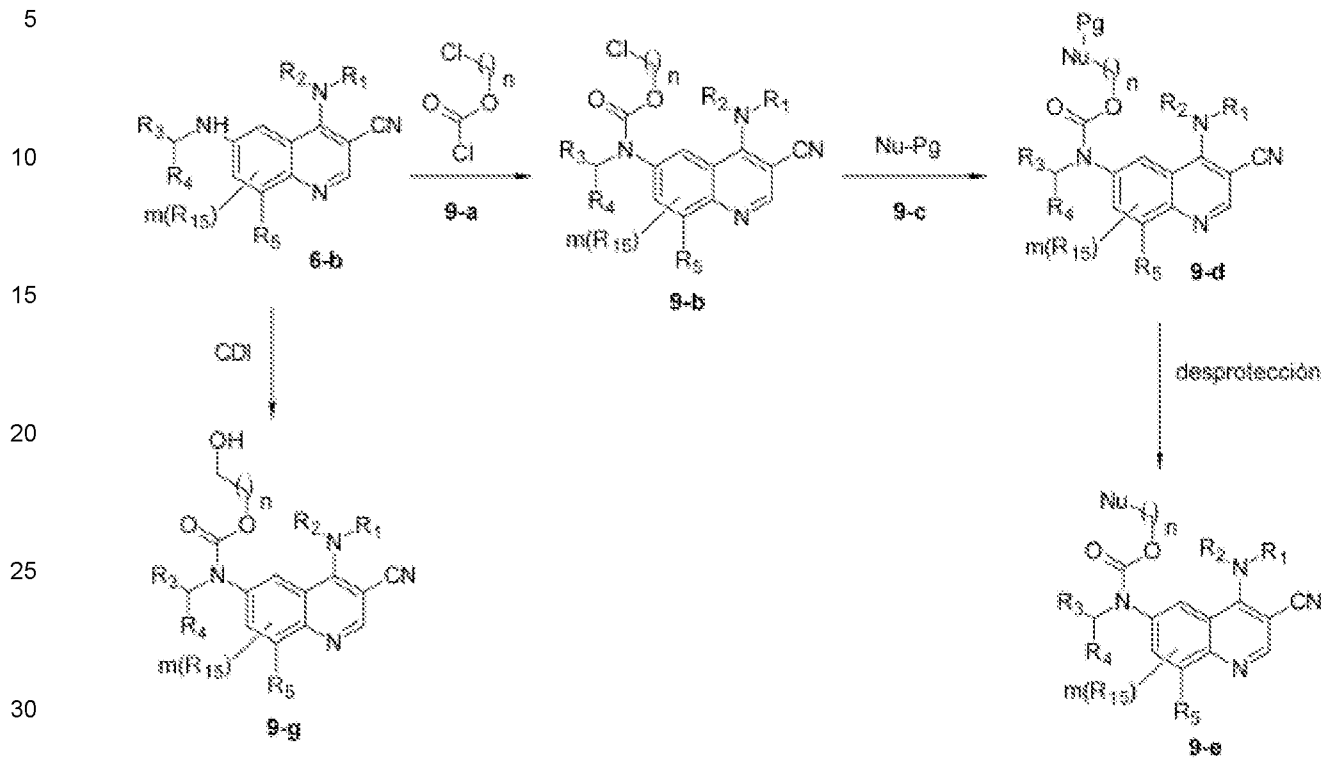
Esquema 8



En el Esquema 8, la amina 2-d se hace reaccionar con 8-a adecuadamente sustituido en condiciones de sustitución nucleofílica, donde Lg es un grupo saliente adecuado, como un haluro (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo) o un alcohol activado (por ejemplo, AcO-, TsO-, TfO-, MsO-, etc.) en presencia de una base, para proporcionar el compuesto de Fórmula I. Alternativamente, la amina 2-d se hace reaccionar con la cetona 8-b para proporcionar 8-c, que posteriormente se reduce para proporcionar el compuesto de 8-c. La resolución de los isómeros de la Fórmula I puede realizarse utilizando condiciones estándar de separación/resolución quiral (por ejemplo, cromatografía quiral, cristalización, etc.).

El esquema 9 muestra una síntesis que conduce al compuesto 9-e, donde m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{15} son como se definen en el presente documento.

Esquema 9



En el esquema 9, la amina 6-b se hace reaccionar con el cloroformato 9-a adecuadamente sustituido, utilizando un disolvente adecuado (p. ej., DCM, etc.) y una base (p. ej., esponja de protones, etc.) para dar el compuesto 9-b. A continuación, el compuesto 9-b se hace reaccionar con un nucleófilo 9-c adecuado (p. ej., acetatos, fosfatos, etc.) y una sal de yoduro (p. ej., yoduro de tetrabutilamonio, etc.), seguido de un paso de desprotección si es necesario para dar el compuesto 9-e. La amina 6-b también puede hacerse reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente adecuado (p. ej., DMF, etc.), exceso de base (p. ej., NaH, etc.) y un alcohol adecuadamente sustituido para dar el compuesto 9-g.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas que funcionan bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, puede considerarse que constituyen modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deben, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aun así obtener un resultado igual o similar sin apartarse del alcance de la divulgación. Los ejemplos no comprendidos en las reivindicaciones se dan únicamente a título comparativo.

Lista de abreviaturas y Acrónimos

	Abreviación	Significado
5	°C	Grado Celsius
	Ac	Acetil
10	aq.	Acuoso
	ATP	Trifosfato de adenosina
15	BOC	tere-Butoxicarbonil
	br	Ancho
20	BSA	Albúmina de suero bovino
	BLQ	Límite inferior de cuantificación
25	Chz	Carboxibencil
	COD	Ciclooctadieno
30	COPD	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Cp	Ciclopentadienil
35	d	Doblete
	DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octano
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
40	DCE	Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
45	dd	Doblete de dobletes
	DEF	N,N-Dietilformamida

50

55

60

65

5	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
10	di	Doblete-triplete
	DTT	Ditiotreitol
15	EC ₅₀	La media concentración efectiva máxima
	EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
	eq	Equivalentes
20	ES/MS	Espectrometría de masas con electrospray
	Et	Etil
25	FBS	Suero bovino fetal
	g	Gramos
	HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]etanosulfónico
30	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	hrs	Horas
35	Hz	Hertz
	IBD	Enfermedad inflamatoria intestinal
	i-pr	Isopropil
40	J	Constante de acoplamiento (MHz)
	Kg/kg	Kilogramo
45	LCMS	Cromatografía líquida - Espectrometría de masas
	LPS	Lipopolisacárido
50	M	Molar
	m	multiplete
	M+	Pico de masa
55	M+H+	Pico de masa más hidrógeno
	Me	Metil
60	mg	Miligramo
	MHz	Megahertz

65

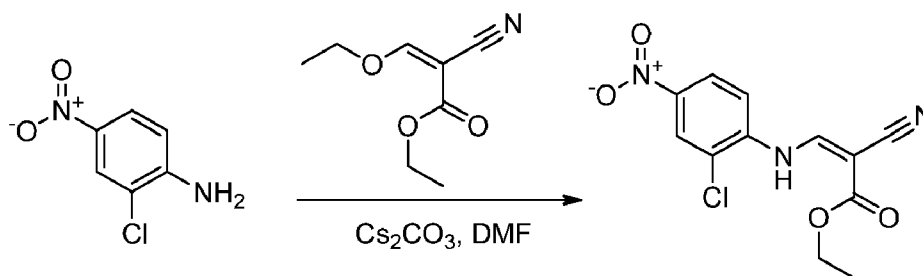
	min	Minuto
5	ml/mL	Mililitro
	mM	Milimolar
10	mmol	Milimol
	MOPS	3-Morfolinopropano-1-sulfónico ácido
	MS	Espectroscopía de masas
15	Ms	Mesil
	nBu/Bu	Butil
20	nL	Nanolitro
	nm	Nanómetro
	NMR	Resonancia magnética nuclear
25	NP-40	Nonil fenoxipolietoxietanol
	Ns	Nosil
30	Pd-C/ Pd/C	Paladio sobre carbono
	pg	Pictograma
	Ph	Fenil
35	PFIS	P-toluensulfonato de piridinio
	PS	Poliestireno
40	p-TSOH/ pTSA	Ácido p-toluensulfónico
	q	Cuarteto
45	q.s.	Cantidad suficiente para lograr una función establecida
	RBF	Matraz de fondo redondo
	RP	Fase reversa
50	RPMI	Medio Roswell Park Memorial Institute
	rt	Temperatura ambiente
55	s	Singlete
	sat.	Saturado
	t	Triplete
60	TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio

65

5	TBS	terc-Butildimetilsilil
	t-Bu	terc-Butil
	TC	Tiofen-2-carboxilato
10	TEA	Trietanolamina
	Tf	Trifluorometanosulfonil
	TFA	Ácido Trifluoroacético
15	THF	Tetrahidrofurano
	Tpl-2	Progresión tumoral Locus 2
20	TR-FRET	Transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo
	Ts	Tosil
25	δ	Desplazamiento químico (ppm)
	$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microlitro
30	μM	Micromolar

Síntesis del núcleo de cianoquinolina

(Z)-3-((2-cloro-4-nitrofenil)amino)-2-cvanoacrilato de etilo



Una mezcla de 2-cloro-4-nitroanilina (1 eq), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (Z)-etilo (1,3 eq) y Cs_2CO_3 (1,3 eq) en DMF se calentó a 45 °C durante la noche. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto resultante arriba descrito como un sólido que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 11.28 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

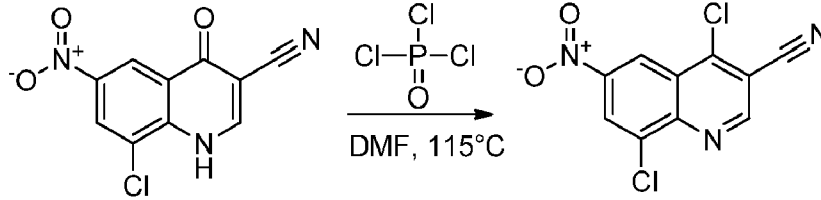
8-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo



Una suspensión de (Z)-etil 3-((2-cloro-4-nitrofenil)amino)-2-cianoacrilato en éter difenílico bajo nitrógeno se calentó a reflujo con un baño de arena en un manto calefactor durante 24 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de

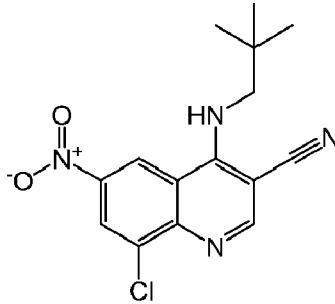
reacción se vertió en hexano y se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con hexano dos veces para dar el compuesto base como sólido. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 12.86 (br s, 1H), 8.73-8.71 (m, 3H).

4, 8-Dicloro-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo



Una suspensión de 8-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo y cinco gotas de DMF en POCl_3 se calentó a 115 °C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el exceso de POCl_3 . El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera y secado sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El residuo se trituroó con hexano y EtOAc para obtener el compuesto base como sólido. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

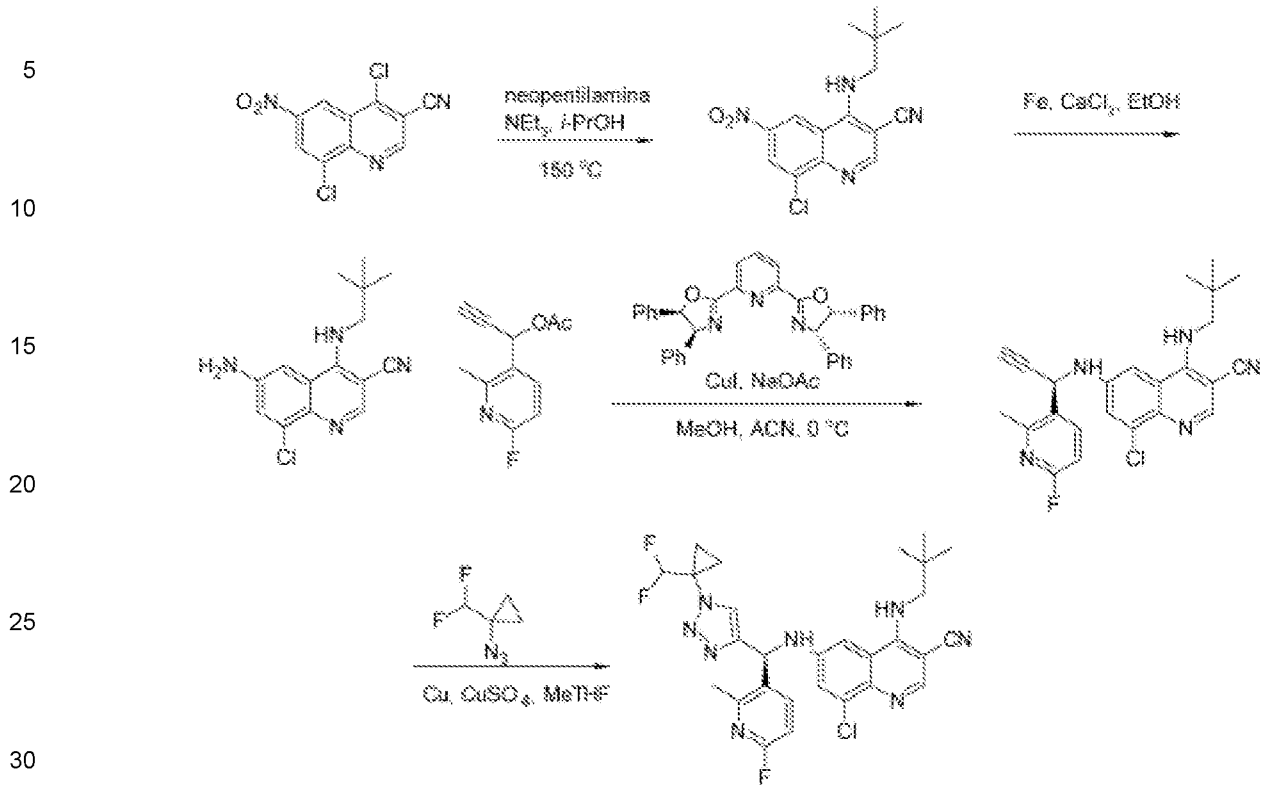
8-cloro-4-(neopentilamino)-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo:



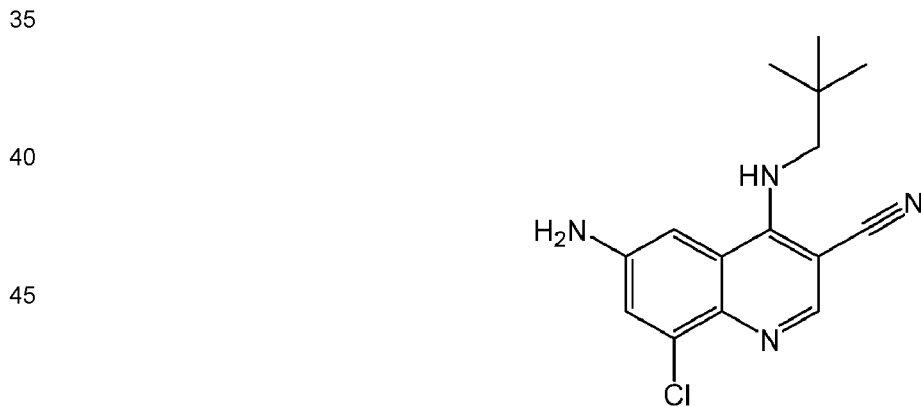
El 4,8-dicloro-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo (615 mg, 2,29 mmol), la neopentilamina (220 mg, 0,25 mmol) y la trietilamina (278 mg, 2,75 mmol) en *isopropanol*(4 mL) se calentaron en condiciones de microondas a 150 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió por filtración. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. ES/MS 319.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Como alternativa, se calentaron a 80 °C durante 4 h 4,8-dicloro-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo (3000 mg, 11,2 mmol), neopentilamina (1073 mg, 12,3 mmol) y trietilamina (1246 mg, 12,3 mmol) en *isopropanol* (60 mL). La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes y se purificó el producto de reacción bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) dando el producto. ES/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 319.1.

Síntesis de (S)-8-cloro-6-(((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo



6-amino-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo:

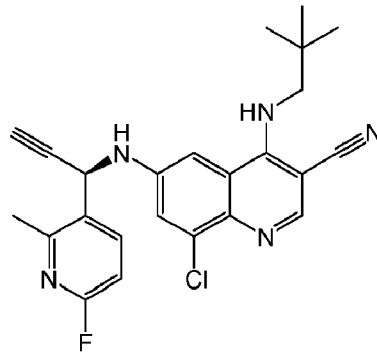


55 Se calentaron 8-cloro-4-(neopentilamino)-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo (699 mg, 2,2 mmol), cloruro cálcico (483,6 mg, 3,28 mmol) y polvo de hierro (612,3 mg, 10,96 mmol) en etanol (22 mL) / agua (2,2 mL) a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración. Los sólidos se lavaron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de bicarbonato sódico, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El producto se filtró y se evaporaron todos los volátiles. ES/MS 289.1 (M+H⁺).

60 Alternativamente, el 8-cloro-4-(neopentilamino)-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo (2.000 mg, 6,2 mmol) y el cloruro de estaño (7079 mg, 31,3 mmol) se calentaron a 70 °C durante 4 horas. Se añadió cloruro de estaño adicional (2832 mg, 12,6 mmol). Tras 5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mitad del etanol se eliminó a presión reducida. La mezcla se añadió a NaHCO₃ (200 mL) y se diluyó con EtOAc (500 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose el material deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.66 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H).

65

(R)-8-cloro-6-((1-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)prop-2-in-1-il)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo:



5

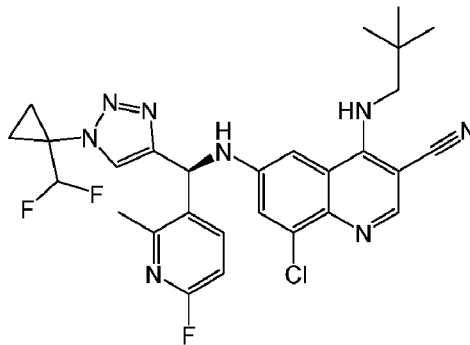
10

15 Una mezcla de acetonitrilo (800 ml) y metanol (800 ml), desgasificada con argón, se añadió a yoduro de Cu(I) (3,3 g, 17,3 mmol) y ligando de bis-oxazolina (10,8 g, 20,7 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera inerte durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 5 °C. A un reactor de 5 L se añadió 6-amino-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (100 g, 346 mmol), acetato de 1-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)prop-2-yn-1-il (86 g, 415 mmol) y acetato sódico (35,6 g, 434 mmol). El reactor se cargó con una mezcla de acetonitrilo (800 ml) y metanol (800 ml) y se desgasificó con argón. El reactor se enfrió a -5°C y se cargó con la solución que contenía yoduro de Cu(I) y ligando de bis-oxazolina durante 20 minutos mediante canulación. Tras agitar a -5°C durante 48 horas, la mezcla se calentó a 5°C y a la mezcla se añadió 4M NH₄Cl (2L) durante 1 hora. La mezcla se calentó a 20°C y los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua (500 mL). La torta húmeda se transfirió a un reactor y se calentó con una mezcla 1:1 de acetato de isopropilo y acetato de etilo (3 L) y se calentó a 40°C. Los sólidos se filtraron a través de celita, se eliminó la capa acuosa del filtrado y la capa orgánica se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en diclorometano (1,5 L), se calentó a reflujo y se añadió lentamente hexano (750 mL). La suspensión resultante se calentó a 5°C durante 4 horas. Los sólidos precipitados se filtraron (95 g) y se recrystalizaron a partir de diclorometano y hexanos para dar el compuesto base. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.02 (s, 9H). ES/MS 436.34 (M+H⁺).

25

30

(S)-8-cloro-6-(((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo:



35

40

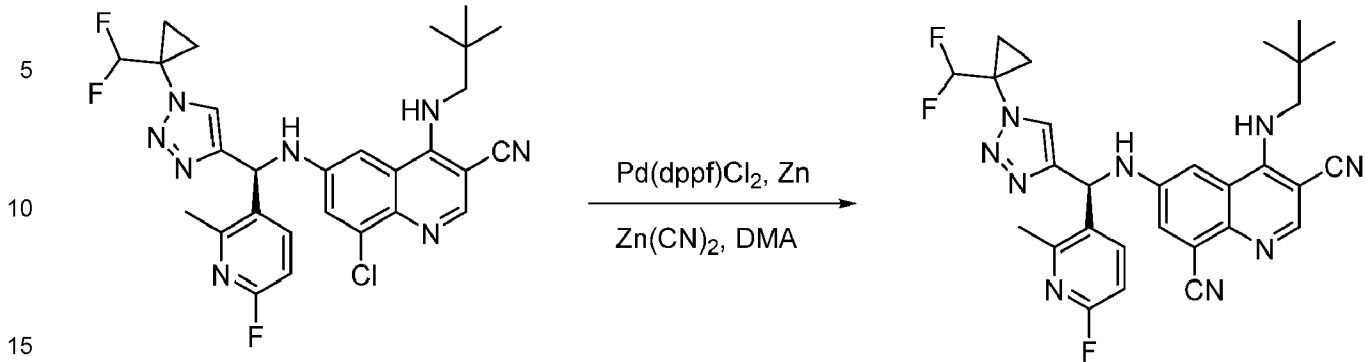
45

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con clorhidrato de 1-(difluorometil)ciclopropanamina (8,2 g, 57,4 mmol). El matraz de fondo redondo se colocó en un baño de agua y se cargó con acetonitrilo (34 mL) seguido de N,N-diisopropiletilamina (10,3 ml, 59,6 mmol). La mezcla se agitó hasta homogeneidad y a la mezcla se añadió una solución de hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolinio (16,4 g, 57,4 mmol) en acetonitrilo (32 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a 30°C durante 8 horas y se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,98 ml, 11,47 mmol) y se agitó a 30°C durante 18 horas. Se cargó un matraz encamisado de 500 ml con (R)-8-cloro-6-((1-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)prop-2-yn-1-il)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (20 g, 45,9 mmol) y se mantuvo a 20°C utilizando un enfriador circulante. El matraz se cargó con tetrahidrofurano (40 mL), sulfato de cobre(II) pentahidratado (1,2 g, 4,6 mmol), ascorbato sódico (2,7 g, 13,8 mmol) y agua (16 mL). A la mezcla se añadió la solución de azida anterior durante 10 min en porciones de un cuarto. La mezcla se agitó a 22°C durante 18 horas. La reacción se apagó con tributilfosfina (3,4 ml, 13,8 mmol). Tras agitar durante 20 minutos, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (160 mL) y se lavó con HCl acuoso 0,5M (160 mL). La capa orgánica se agitó con hidróxido amónico 0,5M (160 mL) durante 3 horas. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y la mezcla se calentó a 50°C. A la mezcla se añadió metil-terc-butil éter (150 mL). La solución se enfrió a 20°C y se agitó durante 18 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con (10:1 MTBE:EtOAc) y se secaron al vacío. El filtrado se concentró, se purificó por cromatografía de sílice y el producto purificado se precipitó en acetato de etilo y metil-terc-butil éter. Los productos se combinaron para obtener el compuesto base.

60

65

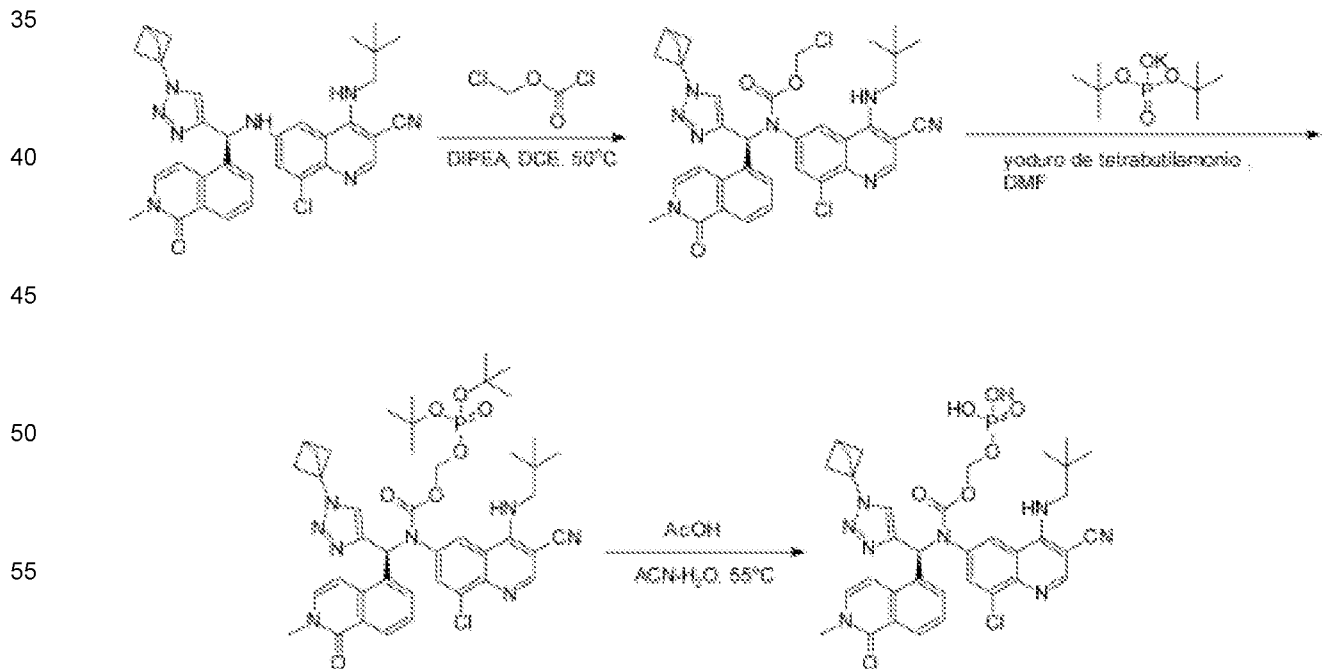
(S)-6-6(((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3,8-dicarbonitrilo



Una mezcla de (S)-8-cloro-6-(((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (95 mg, 0.14 mmol), polvo de cinc (1,2 mg, 0,02 mmol), Zn(CN)₂ y Pd(dppf)Cl₂ en N,N-dimetilacetamida se desgasificó con argón durante 2 min. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 200°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ (aq, 5 mL) saturado y salmuera (5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se trató con sílice funcionalizada con tiol para eliminar el paladio residual. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía flash con acetato de etilo y hexanos. Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en metanol (1 mL) y agua (1 mL) con 2 gotas de TFA y se purificó por HPLC preparativa utilizando acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,5% para dar el compuesto base como sal de ácido trifluoroacético. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.11 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.94 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.8, 1.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 4H), 0.89 (s, 9H). ES/MS 560.24 (M+H⁺).

EJEMPLO 1

(S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de (fosfonooxi)metil



Síntesis de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de clorometilo:

A una solución de DCE (1 mL) de sal de clorhidrato de (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)amino)-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,159 mmol) se añadió DIPEA (616 mg, 4,77mmol) seguido de clorometil carbonocloridato (1024 mg, 7,94 mmol) a temperatura

ambiente. 159 mmol) se añadió DIPEA (616 mg, 4,77 mmol) seguido de clorometil carbonocloridato (1024 mg, 7,94 mmol) a temperatura ambiente. Tras calentar a 50°C toda la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La extracción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 85 mg del producto deseado MS (m/z): 685.261 [M+H]⁺.

Síntesis de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato:

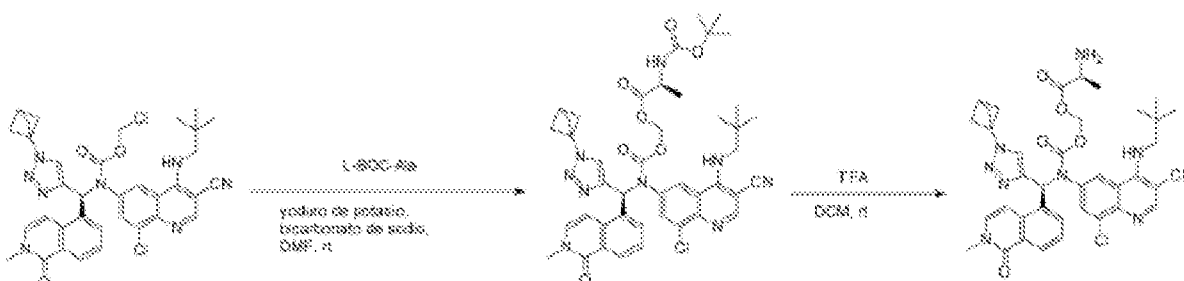
A una solución de DMF (5 mL) de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de clorometilo (85 mg, 0,124 mmol) se añadió di-terc-butil fosfato potásico (77 mg, 0,37 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (22,9 mg, 0,06 mmol). 124 mmol) se añadió di-terc-butilfosfato potásico (77 mg, 0,37 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (22,9 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. Tras calentar a 70°C durante 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 mL), la extracción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 93 mg del producto deseado MS (m/z): 858.956 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de (fosfonooxi)metilo:

A una solución ACN: agua (4 mL, 1:1) de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato (93 mg, 0,108 mmol), se añadió AcOH (2 mL). Tras calentar a 55°C durante 4 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC para obtener 10 mg de sal de ácido trifluoroacético de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato (fosfonooxi)metil MS (m/z): 858.956 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

(((S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)L-alaninato de metilo (no según la invención)



Síntesis de (((S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)metil (terc-butoxicarbonil)-L-alaninato:

A una solución de DMF (1 mL) de clorometil (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato (73 mg, 0,43 mmol) se añadió bicarbonato potásico (37 mg, 0,43 mmol) y yoduro potásico (22,9 mg, 0,06 mmol). 43 mmol) se añadió bicarbonato potásico (37 mg, 0,43 mmol), yoduro potásico (22,9 mg, 0,06 mmol) y BOC-L-alanina (55 mg, 0,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió sobre una solución de salmuera (~50 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 100 mg del producto deseado MS (m/z): 839.0 [M+H]⁺.

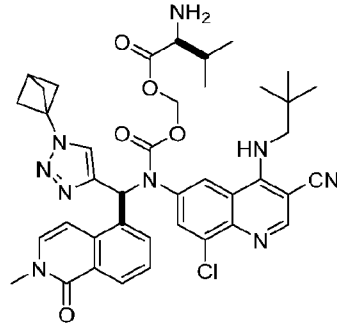
Síntesis de (((S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)L-alaninato de metilo:

Una solución DCM: TFA (4 mL, 1:1) de (((S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)metil (terc-butoxicarbonil)-L-alaninato (100 mg, 0,12 mmol), se agitó a rt durante 2h. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC para obtener 80 mg del compuesto base como sal de ácido trifluoroacético MS (m/z): 739.2 [M+H]⁺.

65

EJEMPLO 3

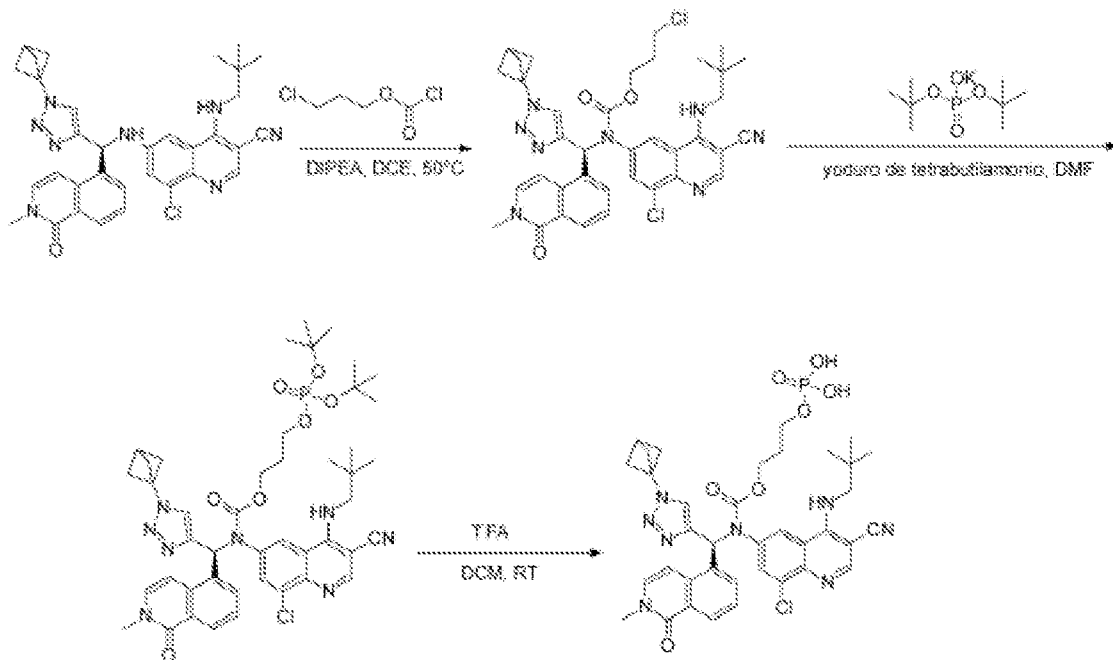
(((S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)L-valinato de metilo (no según la invención)



El compuesto base se hizo de forma similar al Ejemplo 2 utilizando BOC-L-valina en lugar de BOC-L-alanina. MS (m/z): 767.1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 4

(S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 3-(fosfonooxi)propilo (no según la invención)



Síntesis de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 3-cloropropilo:

A una solución de DCM (3 mL) de (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)amino)-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (630 mg, 1,1 mmol) se añadió esponja de protones (683 mg, 3,2 mmol) seguida de clorocarbonocloridato de 3-cloropropilo (417 mg, 2,6 mmol) a temperatura ambiente. 1 mmol se añadió esponja de protones (683 mg, 3,2 mmol) seguida de cloruro de carbono de 3-cloropropilo (417 mg, 2,6 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar a rt durante 24 h, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 233 mg del producto deseado MS (m/z): 714.3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 3-((di-tert-butoxfosforil)oxv)propilo:

A una solución de THF (2 mL) de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 3-cloropropilo (100 mg, 0,14 mmol) se añadió fosfato de potasio y di-tert-butilo (52 mg, 0,2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (21 mg, 0,06 mmol). 14

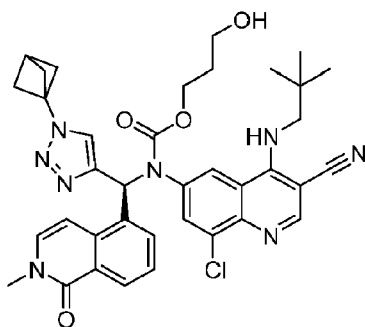
mmol) se añadió di-terc-butilfosfato potásico (52 mg, 0,2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (21 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. Tras calentar a 50°C durante 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 mL), la extracción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 25 mg del producto deseado MS. (*m/z*): 887.9 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 3-(fosfonooxi)propilo:

Una solución DCM: TFA (4 mL, 1:1) de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 3-((di-terc-butoxifosforil)oxi)propilo (25 mg, 0,28 mmol) se agitó durante 2 h a rt. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por RP-HPLC para obtener 15 mg del compuesto base como sal de ácido trifluoroacético. MS (*m/z*): 776.1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 5

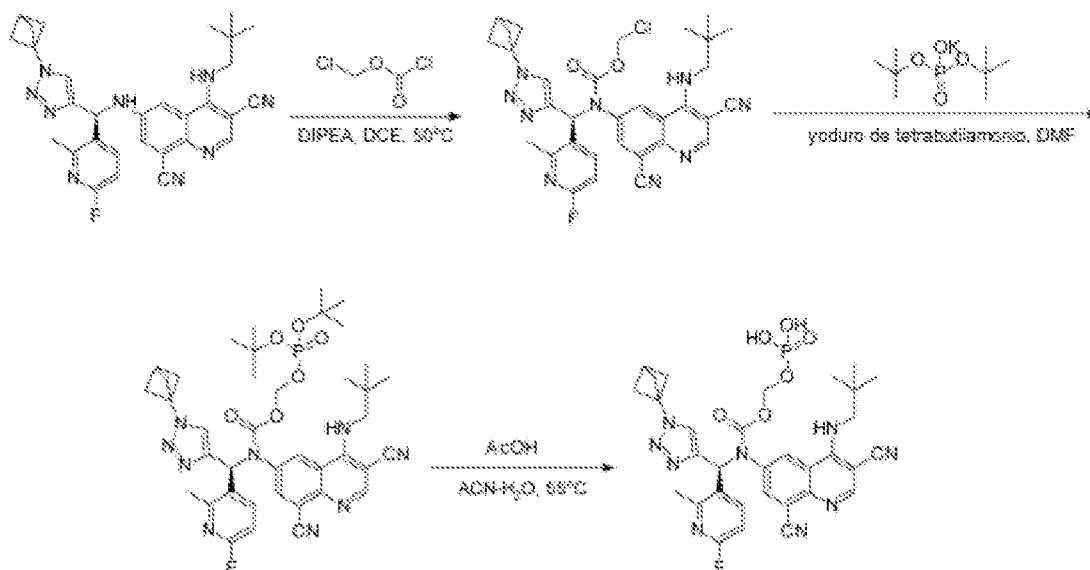
(S)-(S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 3-hidroxi-propilo (no según la invención)



A una suspensión de (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)amino)-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo en DMF (0,5 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral) (60%, 12,14 mg, 0,3 mmol). Tras agitar durante 10 min, se añadió di(imidazol-1-il)metanona (24,6 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 1h. A la mezcla se añadió 1,3-propanediol (0,25 mL) y la reacción se agitó durante 1h. La mezcla se acidificó con TFA al 5% en agua y el producto se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN 0,1%TFA) para obtener el producto como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 695.3 (M+H⁺).

EJEMPLO 6

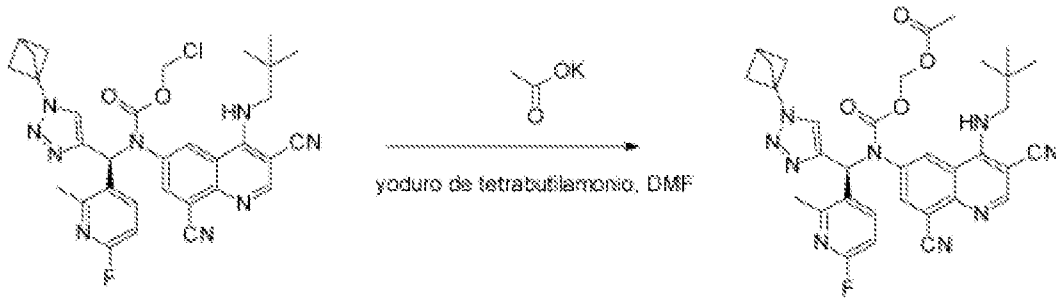
(S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-diciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de (fosfonooxi)metilo (no según la invención)



El compuesto base se hizo de forma similar al Ejemplo 1 utilizando (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3,8-dicarbonitrilo en lugar de sal de clorhidrato (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)amino)-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo. MS (*m/z*): 689.968 [M+H]⁺.

EJEMPLO 7

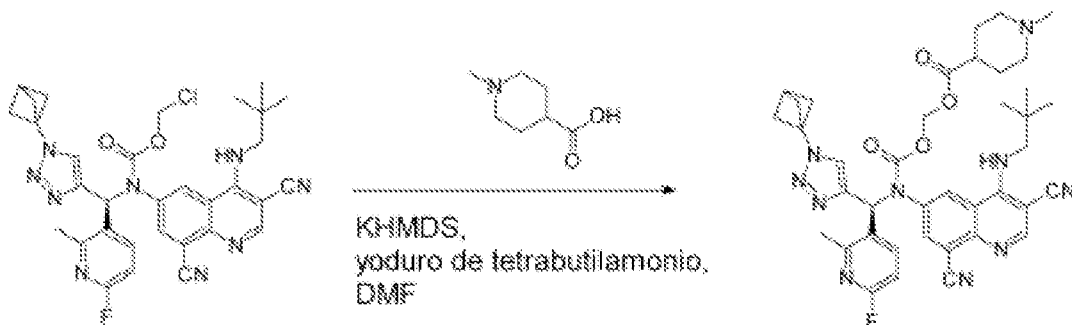
(S)-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-diciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)acetato de metilo (no según la invención)



A una suspensión de (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-diciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)acetato de clorometilo (63 mg, 0,1 mmol) en DMF (3 mL) se añadió yoduro de tetrabutilamonio (18 mg, 0,05 mmol) seguido de acetoxipotasio (20 mg, 0,2 mmol). 1 mmol en DMF (3 mL) se añadió yoduro de tetrabutilamonio (18 mg, 0,05 mmol) seguido de acetoxipotasio (20 mg, 0,2 mmol). Tras calentar a 60°C durante 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (30 mL), la extracción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se acidificó con TFA al 5% en agua y el producto se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN 0,1%TFA) para obtener el producto como sal de trifluoroacetato. MS (*m/z*): 652.1 [M+H]⁺

EJEMPLO 8

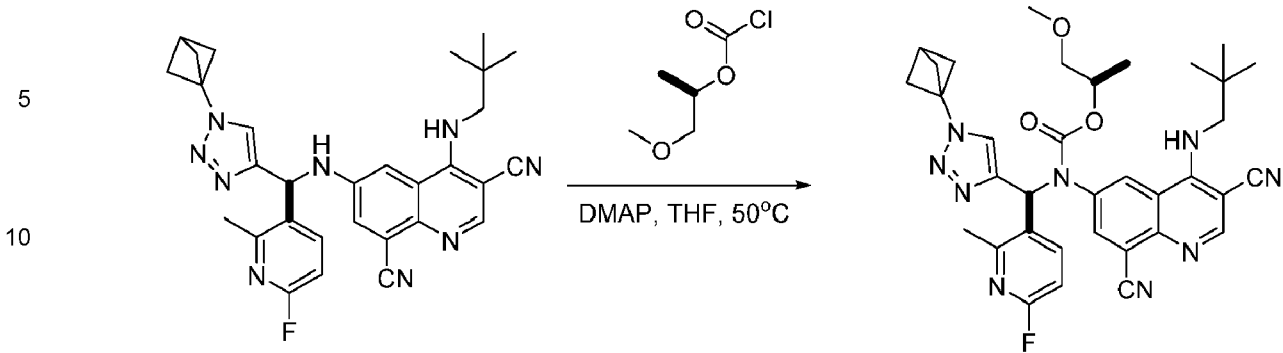
(S)-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-diciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)1-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (no según la invención)



A una suspensión de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (13,68 mg, 0,096mmol) en DMF (3 mL) se añadió KHMDS (solución 1M en THF, 0,08 mL), después de 15 min clorometil (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-diciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamoil)oxi)acetato (20 mg, 0,032 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (5,88 mg, 0,016 mmol). Tras 2 h de calentamiento a 60 °C, se extrajo la reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para obtener 13,2 mg del compuesto base como sal de ácido trifluoroacético MS. (*m/z*): 735.29 [M+H]⁺

EJEMPLO 9

((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-diciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de (R)-1-metoxipropan-2-il (no según la invención)



20

25

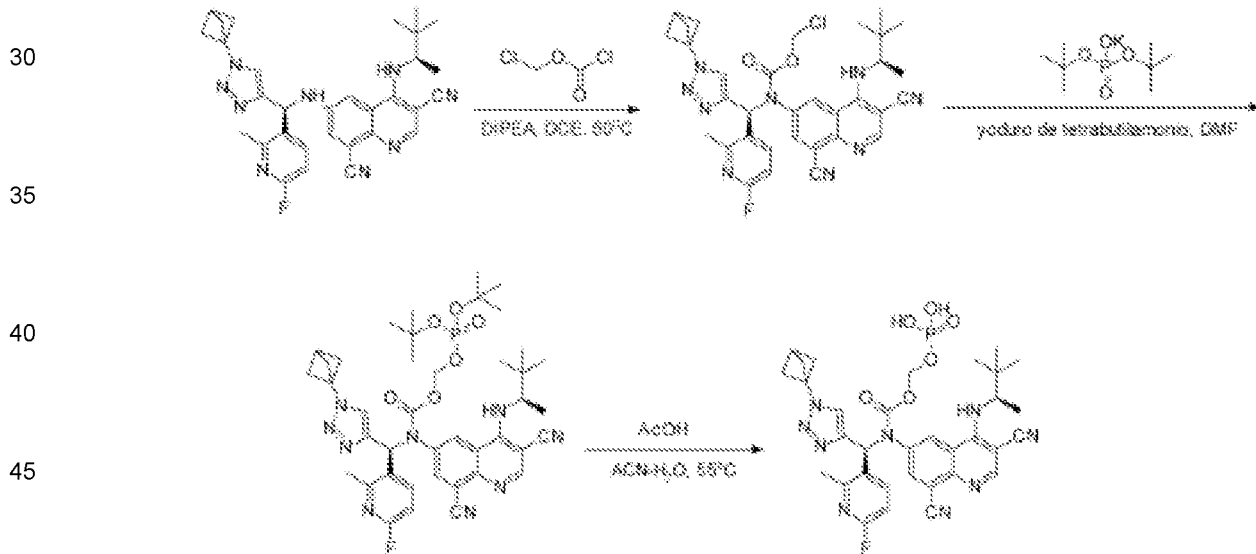
A una solución de (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3,8-dicarbonitrilo (69 mg, 0.12 mmol) en piridina (1 mL) se añadió (R)-1-metoxipropan-2-ilcarbonidato (200 mg, 1 mmol) a 0°C. La reacción se calentó hasta rt y se calentó a 50°C durante 16 h. Tras enfriar la reacción a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para obtener 84 mg del compuesto base como sal de ácido trifluoroacético. MS (*m/z*): 652.16 [M-t-Bu]⁺

EJEMPLO 10

30

35

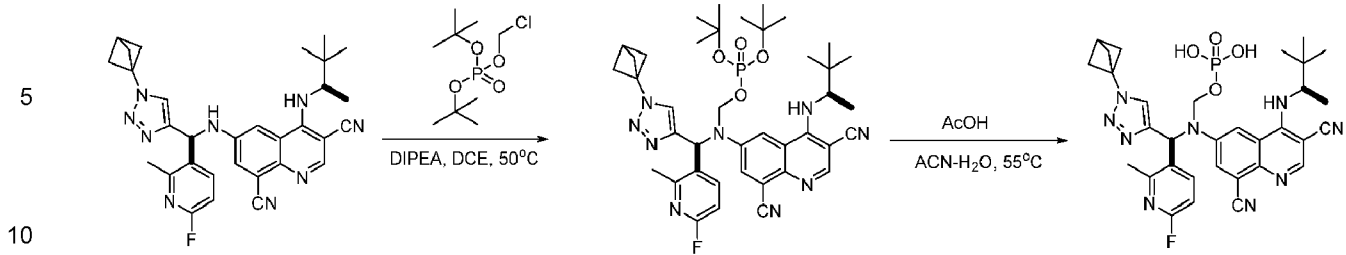
((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-diciano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)carbamato de (fosfonooxi)metilo (no según la invención)



El compuesto base se hizo de forma similar al Ejemplo 1 utilizando 6-(((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolina-3,8-dicarbonitrilo en lugar de sal de clorhidrato de (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)amino)-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo. MS (*m/z*): 704.028 [M+H]⁺.

EJEMPLO 11

(((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)amino)dihidrógeno fosfato de metilo (no según la invención)



Síntesis de di-terc-butil fosfato metílico de (((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)amino):

15 A una disolución de 6-(((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolina-3,8-dicarbonitrilo (60 mg, 0.109 mmol) en DCE (2 mL) se añadió DIPEA (141,8 mg, 1,09 mmol) y di-terc-butil (clorometil) fosfato (112,96 g, 0,437 mmol) a temperatura ambiente. Tras calentar a 50°C durante una noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 mL), la extracción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice para su purificación, obteniéndose 22 mg de di-terc-butil fosfato metílico de (((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)amino). MS (*m/z*): 715.68 [M-t-Bu]⁺.

20

Síntesis de (((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)amino)dihidrógeno fosfato de metilo:

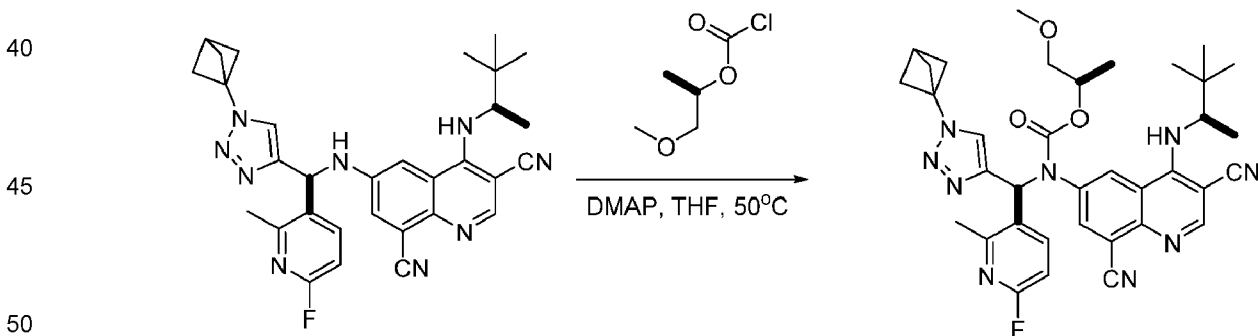
25

Una solución de di-terc-butil fosfato metílico de (((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)amino) (22 mg, 0.1 mmol) en una mezcla de ACN (2 mL) y agua (2 mL), se añadió AcOH (2 mL) y se calentó a 70°C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para obtener 28,5 mg de sal de ácido trifluoroacético de (((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)amino)dihidrógeno fosfato de metilo MS (*m/z*): 659.935 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 12

(((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)carbamato de (R)-1-metoxipropan-2-il (no según la invención)



A una solución de 6-(((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolina-3,8-dicarbonitrilo (25 mg, 0,045 mmol) en DCE (1 mL) se añadió DIPEA (117,6 mg, 0,9 mmol) y (R)-1-metoxipropan-2-il carbonocloridato (1 mL), 0,045 mmol en DCE (1 mL) se añadió DIPEA (117,6 mg, 0,9 mmol) y (R)-1-metoxipropan-2-il carbonocloridato (69,4 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. Tras calentar a 50°C durante 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC para obtener 7,2 mg del compuesto base. MS (*m/z*): 666.17 [M-t-Bu]⁺

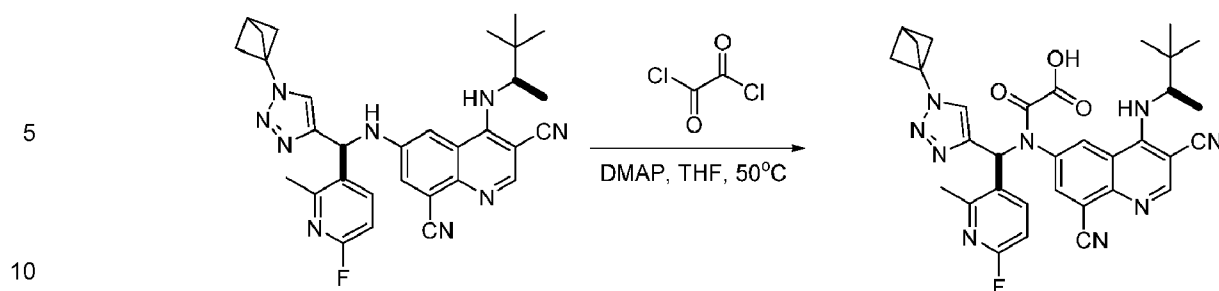
55

60

65

Ejemplo 13.

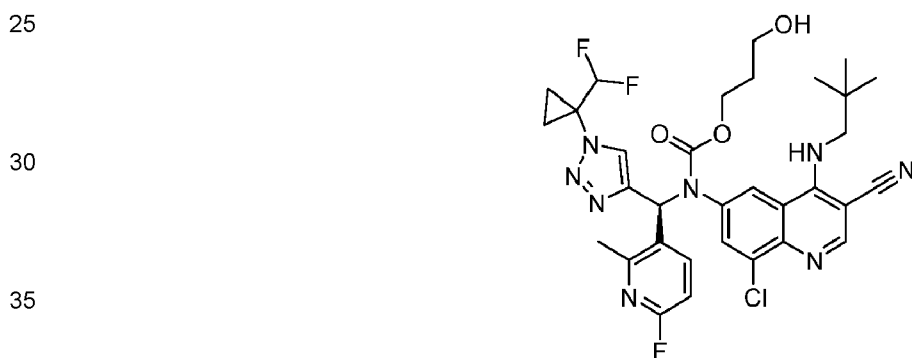
Ácido 2-(((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)(3,8-dicyano-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolin-6-il)amino)-2-oxoacético (no según la invención)



15 A una solución de 6-(((S)-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)quinolina-3, 8-dicarbonitrilo (50 mg, 0,095 mmol) en THF (5 mL) se añadió DMAP (56 mg, 0,45 mmol) seguido de dicloruro de oxalilo (23 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. 095 mmol) en THF (5 mL) se añadió DMAP (56 mg, 0,45 mmol) seguido de dicloruro de oxalilo (23 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. Tras calentar a 50°C durante 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC para obtener 27 mg del compuesto base. MS (*m/z*): 621.9 [M-t-Bu]⁺.

EJEMPLO 14

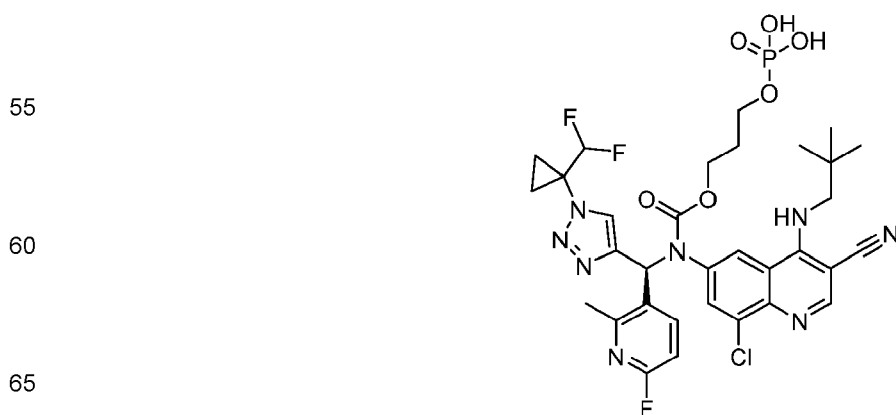
25 (S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de 3-hidroxi-propilo (no según la invención)



40 A una solución de (S)-8-cloro-6-(((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (150 mg, 0,26 mmol) y di(imidazol-1-il)metanona (106,86 mg, 0,66 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió NaH (15,82 mg, 0,66 mmol). 26 mmol) y di(imidazol-1-il)metanona (106,86 mg, 0,66 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió NaH (15,82 mg, 0,66 mmol) en 4 porciones. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió 1,3-propanediol (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 mL) y se lavó 3 veces con LiCl al 5% (aq, 3 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se llevó al siguiente paso sin más purificación. ES/MS: 671.20 (M+H⁺).

EJEMPLO 15

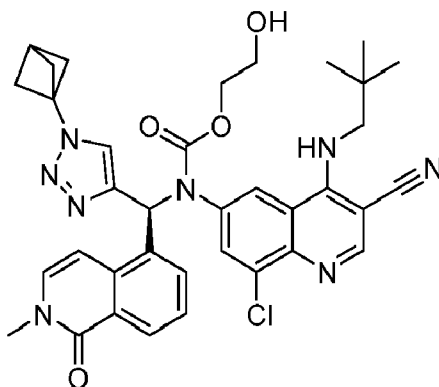
50 (S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de 3-(Fosfonooxi)propilo (no según la invención)



Al (S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de 3-hidroxiopropilo (0,11 g, 0,17 mmol) se añadió acetonitrilo (2 mL) y EtN(*i*-Pr)₂ (145,48 µl, 0,84 mmol). 11 g, 0,17 mmol) se añadió acetonitrilo (2 mL) y EtN(*i*-Pr)₂ (145,48 µl, 0,84 mmol). A la mezcla agitada se añadió oxiclورو de fósforo(V) (47,13 µl, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la reacción se añadió HCl 1M (0,5 mL). Tras agitar durante 1 min, la mezcla se concentró parcialmente, se diluyó con DMF y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN *0,1% TFA) para obtener el producto como sal de trifluoroacetato (30 mg). ES/MS: 751.20 (M+H⁺).

EJEMPLO 16

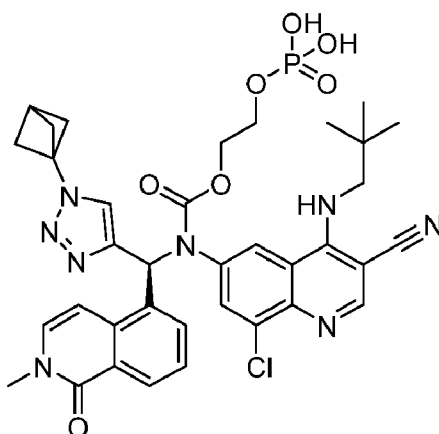
(S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 2-hidroxietilo (no según la invención)



A una suspensión de (S)-6-(((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)amino)-8-cloro-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió NaH (12,14 mg, 0,51 mmol). 17 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió NaH (12,14 mg, 0,51 mmol). Tras agitar durante 1 minuto, se añadió gota a gota di(imidazol-1-il)metanona (41,01 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se añadió más CDI (1 eq) y NaH (1 eq) y la reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió etilenglicol (0,2 mL) y la reacción se agitó durante 1h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó 3 veces con LiCl al 5% (aq, 15 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. ES/MS: 681.22 (M+H⁺).

EJEMPLO 17

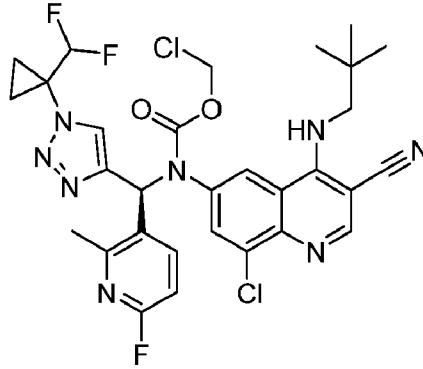
(S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 2-(fosfonooxi)etilo (no según la invención)



Al (S)-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)metil)(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)carbamato de 2-hidroxietilo (0,11 g, 0,17 mmol) se añadió acetonitrilo (2 mL) y EtN(*i*-Pr)₂ (145,48 µl, 0,84 mmol). 11 g, 0,17 mmol) se añadió acetonitrilo (2 mL) y EtN(*i*-Pr)₂ (145,48 µl, 0,84 mmol). A la mezcla agitada se añadió oxiclورو de fósforo(V) (47,13 µl, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la reacción se añadió HCl 1M (0,5 mL). Tras agitar durante 1 minuto, la mezcla se concentró parcialmente, se diluyó con DMF y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN *0,1% TFA) para obtener el producto como sal de trifluoroacetato (40 mg). ES/MS: 723.20 (M+H⁺).

EJEMPLO 18

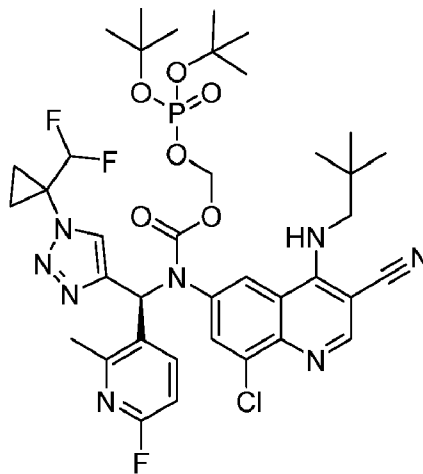
(S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de clorometilo (no según la invención)



Una solución de (S)-8-cloro-6-(((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)amino)-4-(neopentilamino)quinolina-3-carbonitrilo (0,3 g, 0,53 mmol), clorometil carbonocloridato (0,09 mL, 1,05 mmol) y esponja de protones (0,25 g, 1,16 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El producto se purificó por cromatografía de sílice utilizando EtOAc en hexano (0-100%). ES/MS: 661.20 (M+H⁺).

EJEMPLO 19

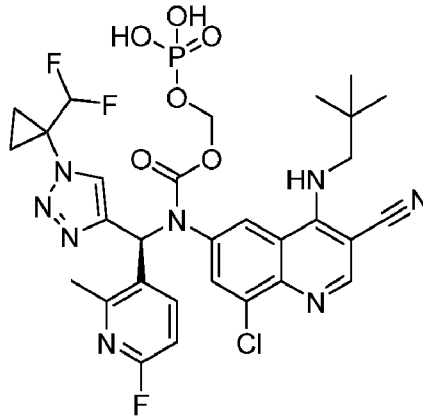
(S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metilo (no según la invención)



Una suspensión de (S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de clorometilo (30,03 mg, 0,12 mmol), y yoduro de tetrabutilamonio (1 mg) en MeTHF (0,5 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (3 mL) y se extrajo dos veces con agua (3 mL) seguido de NaCl 0,1M (aq, 10 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. ES/MS: 661.20 (M+H⁺).

EJEMPLO 20

(S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (no según la invención)



Una solución de (S)-(8-cloro-3-ciano-4-(neopentilamino)quinolin-6-il)((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metilo (50 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (0,1 mL) y ácido trifluoroacético (0,1 mL) se agitó a 20°C durante 1 hora. 0,06 mmol en diclorometano (0,1 mL) y ácido trifluoroacético (0,1 mL) se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN *0,1% TFA) para obtener el producto como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 761.20 (M+H⁺).

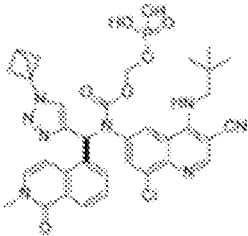
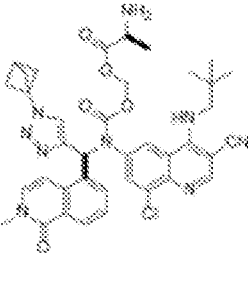
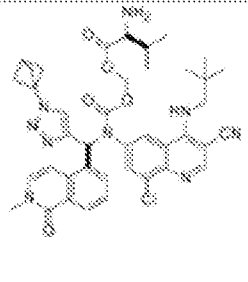
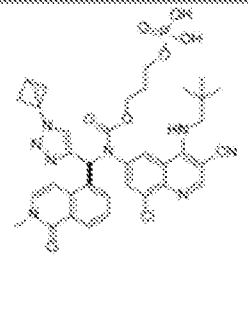
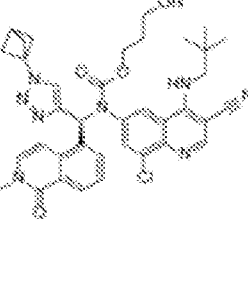
EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Ejemplos y Procedimientos descritos en el presente documento (e indicados en la Tabla 1 bajo Ejemplo/Procedimiento) utilizando el(los) material(es) de partida adecuado(s) y la química de grupos protectores adecuada según fuera necesario.

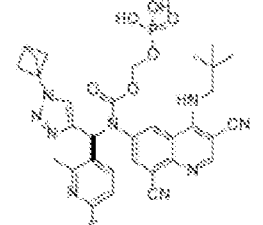
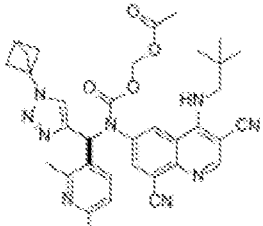
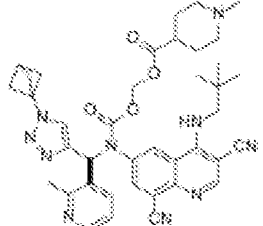
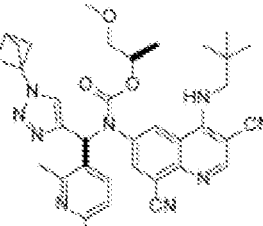
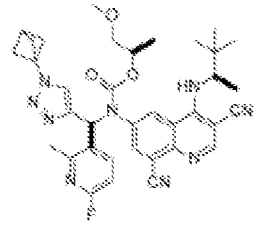
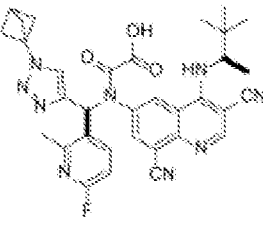
Tabla 1

Ejemplo	¹ H NMR
1	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J =

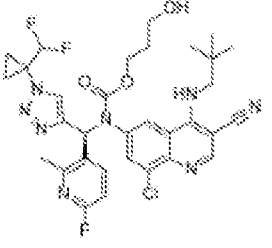
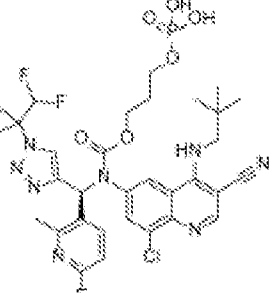
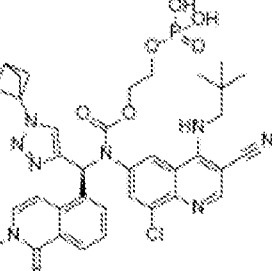
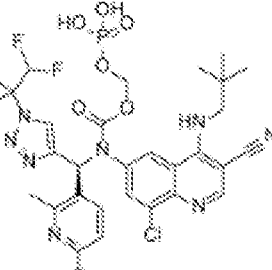
(Continuación)

Ejemplo		¹ H NMR
		7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,56 (s, 5H), 2,75 (s, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,19 - 0,82 (m, 9H).
2		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,08 - 7,75 (m, 3H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,04 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,16 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,42 (s, 6H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (s, 7H).
3		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 3,72 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 0,99 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 16H).
4		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,31 (qt, <i>J</i> = 11,1, 5,9 Hz, 2H), 4,04 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H), 3,87 (q, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,78 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 2,44 (s, 6H), 1,90 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H).
5		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,29 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,76 (p, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 1,04 (s, 9H).

(Continuación)

Ejemplo		¹ H NMR
6		¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 1,06 (s, 9H).
7		¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,00 - 5,76 (m, 2H), 5,73 - 5,56 (m, 1H), 3,91 - 3,65 (m, 2H), 2,70 (d, J = 48,6 Hz, 4H), 2,41 (s, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,21 (d, J = 27,5 Hz, 9H).
8		¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 34,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,49 - 6,45 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,86 - 3,61 (m, 4H), 3,46 (s, 1H), 2,80 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,40 (t, J = 1,4 Hz, 6H), 2,32 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,16 (d, J = 1,7 Hz, 9H).
9		¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 (s, 2H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,5, 3,2 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 3,83 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,40 (d, J = 0,8 Hz, 6H), 1,25 - 1,10 (m, 12H).
12		¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 10,6, 3,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).
13		¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 36,1 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 33,2 Hz, 9H).

(Continuación)

Ejemplo		¹ H NMR
14		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,76 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,04 (s, 9H).
15		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,26 - 7,96 (m, 3H), 7,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 2H), 4,13 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,77 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 4H), 1,10 (s, 9H).
17		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 54,7 Hz, 2H), 5,61 (dd, J = 16,5, 5,5 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,63 - 1,48 (m, 4H), 1,11 (s, 9H).
20		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,30 - 8,12 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,63 - 4,46 (m, 1H), 4,35 - 4,01 (m, 4H), 3,76 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,46 (s, 6H), 1,03 (s, 9H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

EJEMPLO 21

ESTABILIDAD DE LA GI S9 HUMANA Y CANINA

Se realizaron ensayos de estabilidad GI S9. En general, se utilizó una concentración de sustrato de 2 μM, una concentración de proteína de 1,0 mg/mL de S9 intestinal y un tampón de reacción de 1x solución salina tamponada con fosfato (PBS). El S9 intestinal fue suministrado por BioIVT (perro) o Xenotech (humano). Las composiciones de reacción contenían 5 μL del compuesto de interés (preparado como solución madre 100 μM, 1:1 ACN:H₂O) y 245 μL de solución intestinal S9 (S9 se diluyó con 1X PBS hasta una concentración de proteína de 1,02 mg/mL) y se proporcionaron como 250 μL de volumen total por pocillo. En los puntos temporales de 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min y 120 min, se añadieron 25 μl de cada punto temporal a una placa con 225 μl de solución de extinción (MeOH al 10%, ACN al 90% y 200 nM de Labetalol como patrón interno). Las placas se agitaron en vórtex y, a continuación, se centrifugaron a 3000 xG

durante 30 minutos. Se transfirieron 150 µl de sobrenadante a nuevas placas y se añadieron 150 µl de agua. Se agitaron en vórtex las nuevas placas para mezclarlas.

Las muestras se analizaron con un automuestreador Leap HTC y un sistema HPLC Dionex UltiMate 3000 conectado a un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive que funcionaba en modo electrospray de iones positivos. Se utilizó una columna de HPLC Thermo Scientific Hypersil GOLD (tamaño de partícula 1,9 µM, 50 x 2,1 mm) y la fase móvil se bombeó a 0,5 mL/min. La elución de los analitos se logró mediante una serie de gradientes lineales de acetonitrilo en agua con 0,1% (v/v) de ácido fórmico. La cuantificación se realizó mediante la relación analito/área de pico del patrón interno (PAR). Los resultados figuran en la **Tabla 2**.

Tabla 2.

Ejemplo	Humano	Perro
	GI S9 T% (min)	GI S9 T% (min)
1	43	26
2	<1	1
4	21	12
6	25	14
7	3	
8	165	
9	789	
10	26	20
11	ND	ND
12	477	528
13	789	789

EJEMPLO 22

SOLUBILIDAD EN FASSIF Y FESSIF

Se evaluó la solubilidad acuosa de los compuestos durante 2,5 horas. La solubilidad se determinó a temperatura ambiente en líquido intestinal simulado en ayunas tamponado (FaSSIF, pH 6,5) y en líquido intestinal simulado en ayunas tamponado (FeSSIF, pH 5,0) preparados internamente utilizando polvo de líquido intestinal simulado BioRelevant (SIF). Los sólidos se añadieron a FaSSIF o FeSSIF en tubos Eppendorf de 1,5 ml, se sonicaron durante 1 minuto y luego se agitaron durante 2,5 horas en un Eppendorf ThermoMixer C. Para determinar la concentración en solución, las suspensiones se centrifugaron durante 10 min a 14.800 rpm y los sobrenadantes se diluyeron a un volumen de 1 mL con acetonitrilo:agua 1:1 v/v. Todos los sobrenadantes diluidos se analizaron por UPLC utilizando un Waters Acquity UPLC con un detector PDA UV. Los resultados se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3

Ejemplo	FaSSIF (pH 6,5)	FeSSIF (pH 5,0)
	(µg/mL)	(µg/mL)
1	>1580	>2170
2	>1881	>1908
4	4	210
7	12	42
8	77	450
9	12	52

EJEMPLO 23

ESTABILIDAD DEL PLASMA HUMANO Y CANINO

Se realizaron ensayos de estabilidad plasmática en humanos y perros. Se realizaron series duplicadas con un manipulador de líquidos Tecan o con tubos de racimo en un bloque térmico. En general, se utilizó una concentración de sustrato de 2 μM . El plasma en EDTA sódico fue suministrado por BioIVT como plasma entero con K2 EDA como anticoagulante. Las composiciones de reacción se prepararon combinando 6 μL de compuesto (solución madre de 100 μM , 1:1 ACN:H₂O) con 294 μL de plasma en un pocillo de incubación de una placa. Las muestras se evaluaron en puntos temporales de 3 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas. En cada punto temporal, se añadieron 25 μl a una placa con 225 μl de solución de enfriamiento (ACN al 100 % con 200 nM de propranolol como patrón interno). Después de agitar las placas en vórtex, se centrifugaron a 3000 rpm durante 30 minutos. Se transfirieron 150 μl de sobrenadante a una nueva placa y se añadieron 150 μl de agua. Se agitaron en vórtex las nuevas placas para mezclarlas.

Las muestras se analizaron con un automuestreador Leap HTC y un sistema HPLC Dionex UltiMate 3000 conectado a un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive que funcionaba en modo electrospray de iones positivos. Se utilizó una columna de HPLC Thermo Scientific Hypersil GOLD (tamaño de partícula 1,9 μM , 50 x 2,1 mm) y la fase móvil se bombeó a 0,5 mL/min. La elución de los analitos se logró mediante una serie de gradientes lineales de acetonitrilo en agua con 0,1% (v/v) de ácido fórmico. La cuantificación se realizó mediante la relación analito/área de pico del patrón interno (PAR). Los resultados figuran en el la **Tabla 4**.

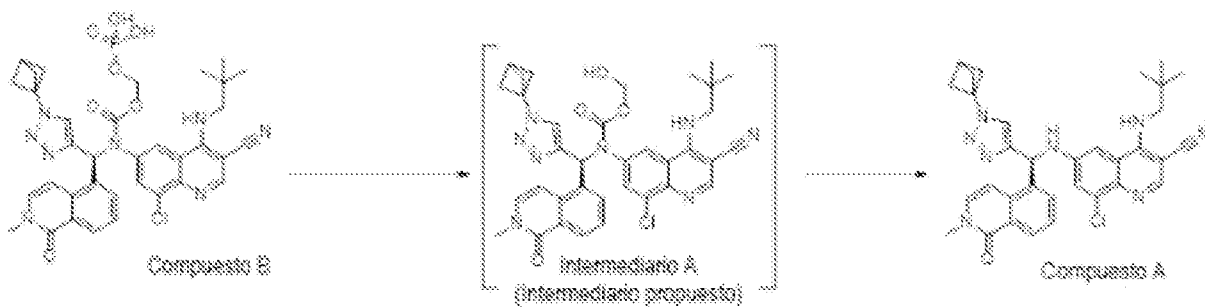
Tabla 4

Ejemplo	Humano Plasma T _{1/2} (min)	Perro Plasma T _{1/2} (min)
1	369	278
2	14	3
8	237	
9	1584	

EJEMPLO 24

EXPERIMENTOS FARMACOCINÉTICOS IN VIVO EN PERROS

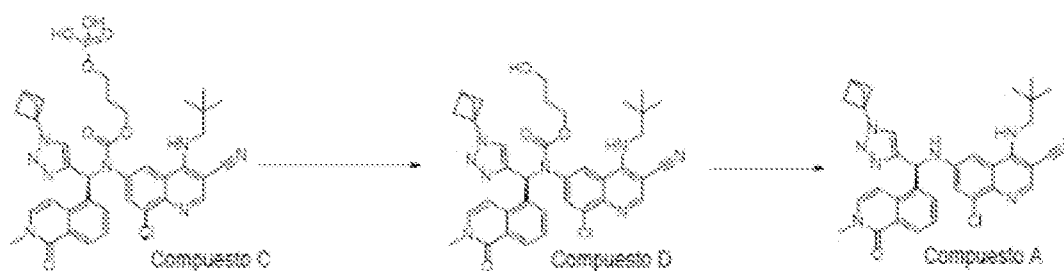
Los experimentos farmacocinéticos in vivo en perros de los compuestos B y C se evaluaron del siguiente modo.



El compuesto B se dosificó como polvo en cápsula a perros beagle (N=3) utilizando la siguiente formulación: 57,5% en peso de compuesto amorfo B (9,7 mg-eq/kg), 4,7% de crospovidona; 18,7% de lactosa, monohidrato; 0,4% de estearato de magnesio; 18,7% de celulosa microcristalina. El compuesto A se dosificó por separado como polvo en cápsula a perros beagle (N=3) utilizando la siguiente formulación: 20% de compuesto amorfo A, 0,75% de estearato de magnesio, 3% de hidroxipropilcelulosa, 5% de succinato de tocoferil polietilenglicol, 20% de hidroxipropilmetilcelulosa y 51,25% de celulosa microcristalina. Se evaluaron las muestras para detectar la presencia del compuesto B, el intermediario A propuesto y el compuesto A. La **figura 1** muestra las concentraciones plasmáticas del compuesto A (nM) durante un período de 72 horas tras la dosificación con el compuesto B o el compuesto A utilizando la formulación en polvo en cápsula descrita anteriormente. Como se muestra en la **Tabla 5**, el AUC_{0-72h} medido para el Compuesto A en plasma fue mayor tras la dosificación con el Compuesto B que el valor medido tras la dosificación con una dosis equivalente del Compuesto A.

Tabla 5

Dosis	Compuesto	AUC _{0-72h} (nM•h)
Compuesto B (9,7 mg-eq/kg)	Compuesto B	BLQ
	Intermediario A	BLQ
	Compuesto A	149000
Compuesto A (9,7 mg/kg)	Compuesto A	65100



El compuesto C se dosificó como solución de 3 mg/mL a perros beagle (N=3) utilizando la siguiente formulación: 3 mg/kg de compuesto C, 5% de etanol, 55% de polietilenglicol 300 y 40% (5% de dextrosa en agua). Se evaluaron las muestras para detectar la presencia del compuesto C, el compuesto intermedio D y el compuesto A. La **figura 2** muestra las concentraciones plasmáticas del compuesto A y el compuesto D (nM) durante un período de 72 horas tras la dosificación con el compuesto C utilizando la formulación en solución descrita anteriormente. Como puede observarse en la Figura 2 y se recoge en la Tabla 6, el Compuesto C se convirtió in vivo tanto en el Compuesto D como en el Compuesto A en cantidades mensurables.

Tabla 6

Dosis	Especies	AUC _{0-72h} (nM•h)
Compuesto C (3 mg-eq/kg)	Compuesto C	BLQ
	Compuesto D	2984
	Compuesto A	27360

REIVINDICACIONES

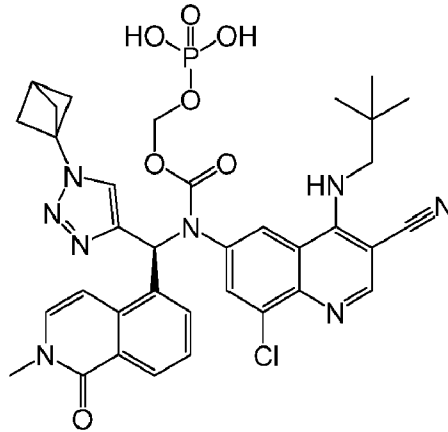
1. Un compuesto que tiene la fórmula

5

10

15

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

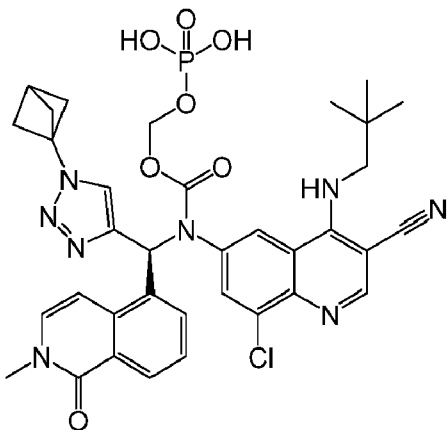
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula

25

30

35

40



3. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

45

4. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.

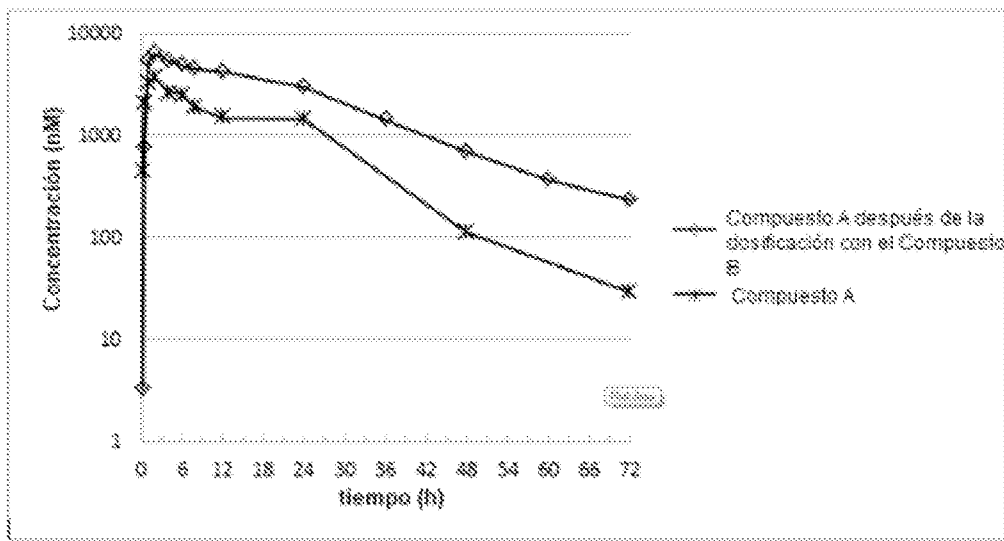


FIG. 1

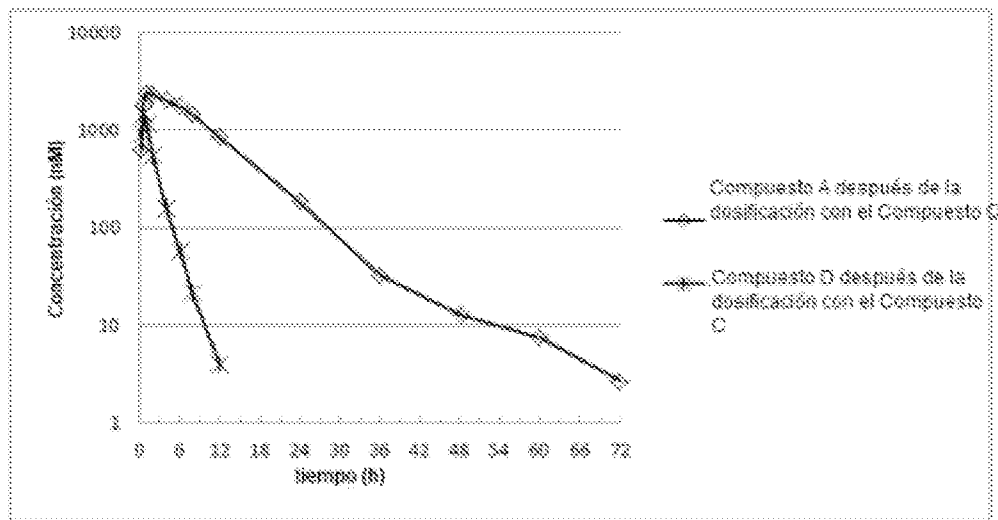


FIG. 2