

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 939 506**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2019** **PCT/CN2019/111232**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2020** **WO20078350**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2019** **E 19874268 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2023** **EP 3868758**

54 Título: **Derivado de tiadiazol y usos del mismo como inhibidor de GLS1 para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

16.10.2018 CN 201811202713

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2023

73 Titular/es:

MEDSHINE DISCOVERY INC. (100.0%)
Room 218, No. 9 Gaoxin Road Jiangbei New District
Nanjing, Jiangsu 210032, CN

72 Inventor/es:

LIAO, YONGGANG;
LIN, JUN;
LIU, CHAONAN;
WEI, CHANGQING;
QIAN, WENYUAN;
ZHANG, CHEN;
GONG, ZHEN;
LI, JIAN y
CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 939 506 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

Derivado de tiadiazol y usos del mismo como inhibidor de GLS1 para el tratamiento de cáncer

La presente divulgación reivindica el siguiente derecho de prioridad:

Documento CN 201811202713.0, con fecha de solicitud de 16 de octubre de 2018.

5 **Campo técnico**

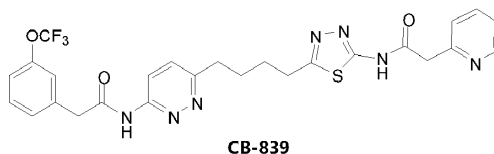
La presente divulgación se refiere a un derivado de tiadiazol y a los usos del mismo en la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades asociadas con GLS1. Específicamente, la presente divulgación se refiere a un compuesto derivado de fórmula (I), a un tautómero del mismo o a un compuesto del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 **Antecedentes**

La glutamina es el aminoácido más abundante en el cuerpo humano y es un aminoácido no esencial. Algunas glutaminas se extraen de la circulación por amidación del glutamato y el amoníaco derivados del metabolismo de las purinas, y otras glutaminas se producen mediante la transaminación del α -cetoglutarato derivado de la glucosa y la amidación posterior. La glutaminasa (GLS) puede promover la descomposición de la glutamina en glutamato e iones amonio, y luego el glutamato se convierte en α -KG (α -cetoglutarato) mediante una glutamato deshidrogenasa, y luego el α -KG entra en el ciclo TCA (ciclo del ácido tricarboxílico) para proporcionar energía y una fuente de materiales macromoleculares. Más importante, la fuente de carbono producida por el metabolismo de la glutamina apoya la síntesis del OAA (ácido oxaloacético), acetil coenzima A y ácido cítrico, y la lipogénesis; al mismo tiempo, la fuente de nitrógeno producida por el metabolismo de la glutamina apoya la síntesis de purinas, pirimidinas, ADN, NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) y GSH (glutatión) para mantener la homeostasis redox. La glutamina actúa como precursor de la síntesis de muchos aminoácidos, proteínas, nucleótidos y otras moléculas biológicamente importantes.

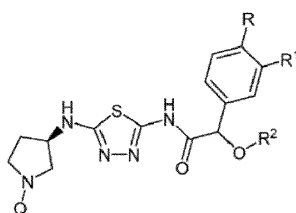
La glutamina juega un papel clave en el crecimiento y la proliferación celular. Es bien sabido que las células cancerosas utilizan la glucosa para producir ATP (trifosfato de adenosina) a través de la glucólisis aeróbica de forma disipativa; al mismo tiempo, con el fin de cumplir con la rápida proliferación, las células cancerosas tienen que usar otra fuente de energía, la glutamina, para producir ATP a través de la fosforilación oxidativa. Debido a la pérdida continua de citrato del ciclo TCA en las células proliferativas, especialmente las células cancerosas, es necesario reponer una gran cantidad de intermedios del TCA para aumentar el consumo de glutamina para las necesidades anabólicas. En comparación con los tejidos normales, la glutamina tiene una mayor demanda y un consumo acelerado en la mayoría de las células cancerosas, y la actividad de la GLS en las células cancerosas es mucho mayor que en las células normales. El metabolismo elevado de la glutamina no solo proporciona energía y sustratos para el crecimiento y la proliferación de células cancerosas, sino que también convierte a la glutamina en un candidato eficaz para el tratamiento del cáncer.

La restricción del metabolismo de la glutamina puede inhibir eficazmente el crecimiento de las células cancerosas. Como la primera enzima clave en el metabolismo de la glutamina, los inhibidores específicos de la GLS pueden inducir la muerte celular en las células cancerosas. Hay dos inhibidores reportados de la glutaminasa, uno es CB-839, desarrollado por Calithera Biosciences, y el otro es un compuesto llamado 968, que ha sido desarrollado por la Universidad de Cornell y se encuentra en ensayos clínicos.



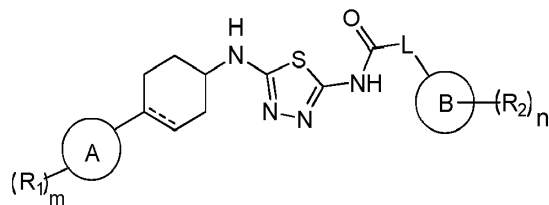
En la actualidad, sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de la glutaminasa para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular.

El documento WO 2017/093300 describe derivados de tiadiazol de la fórmula siguiente, y el objetivo principal del compuesto es la glutaminasa, p. ej., GLS1.



Contenido de la presente invención

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

5 en donde

se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

R₁ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y el heteroalquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a;

10 R₂ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y el heteroalquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_b;

L se selecciona de -C(R_c)(R_d)-;

el anillo A se selecciona de heteroarilo de 5 a 10 miembros;

el anillo B se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

m se selecciona de 1, 2 y 3;

15 n se selecciona de 1, 2 y 3;

R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN y COOH;

R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R;

R se selecciona de F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH y CH₃;

20 el heteroalquilo C₁₋₆, el heteroarilo de 5 a 6 miembros y el heteroarilo de 5 a 10 miembros comprenden cada uno independientemente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados independientemente de -NH-, -O-, -S- y N.

25 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₁ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y el heteroalquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a.

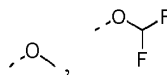
En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₂ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ o el heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R_b.

30 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₁ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a, y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

35 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₁ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CH₂CH₃ y , en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a, y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₁ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CH₂CH₃ y , en donde CH₃, CH₂CH₃ y están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a, y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₁ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃,



Y



5

y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₂ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_b, y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

10

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₂ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CH₂CH₃ y



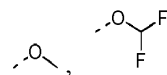
en donde los CH₃, CH₂CH₃ y

15



están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_b, y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R₂ mencionado anteriormente se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃,



20 y



y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el R_c y el R_d mencionados anteriormente se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CF₃, CH₂CH₃ y

25



y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el L mencionado anteriormente se selecciona de -CH₂- y



y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

30 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el L mencionado anteriormente se selecciona de



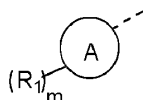
y



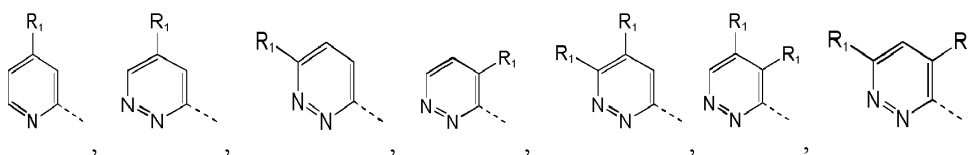
y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el anillo A mencionado anteriormente se selecciona de piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y 7H-pirrolo[2,3-c]piridazinilo, y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

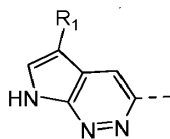
5 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el resto mencionado anteriormente



se selecciona de



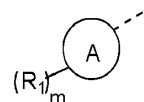
y



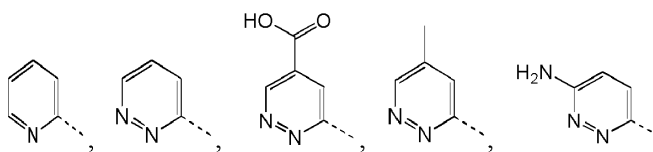
10

y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el resto mencionado anteriormente

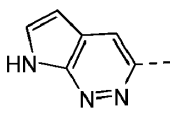


se selecciona de



15

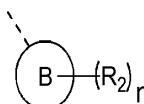
y



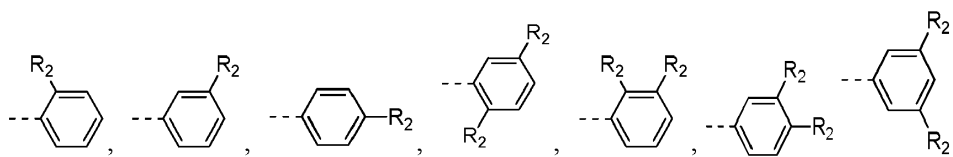
y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

20 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el anillo B mencionado anteriormente se selecciona de fenilo, pirazolilo y piridilo, y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

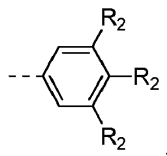
En algunas realizaciones de la presente divulgación, el resto mencionado anteriormente



se selecciona de

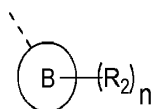


y

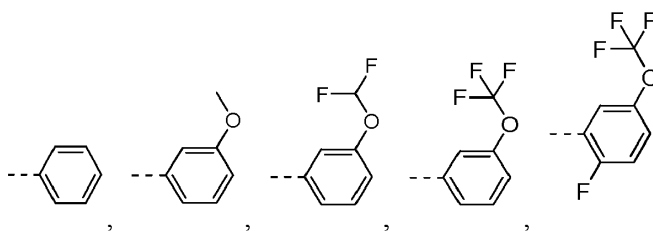


y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

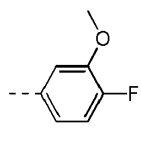
- 5 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el resto mencionado anteriormente



se selecciona de



y

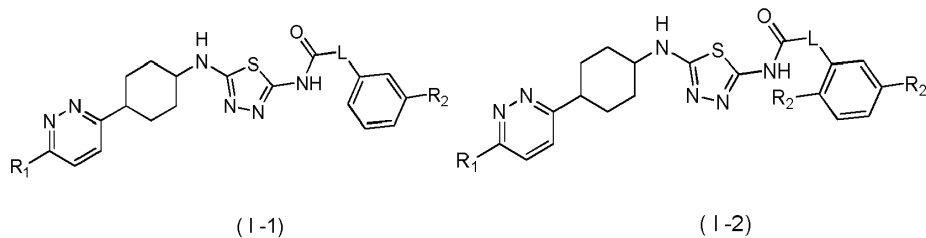


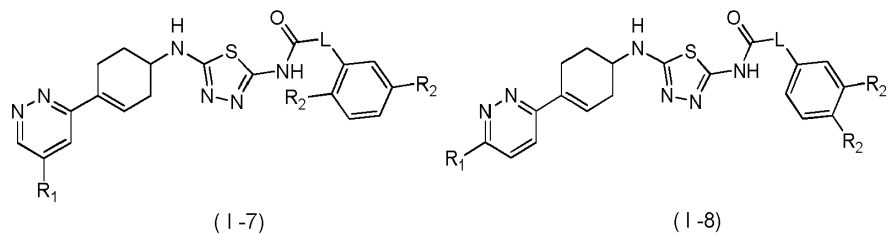
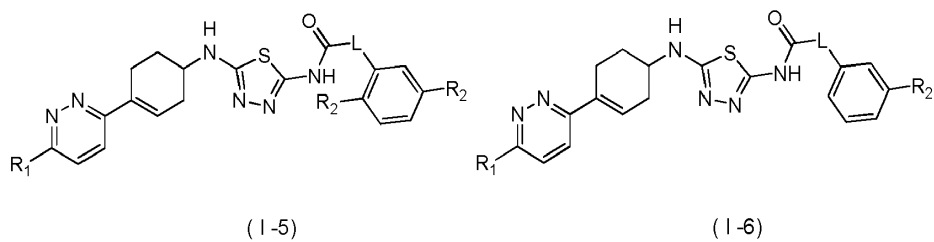
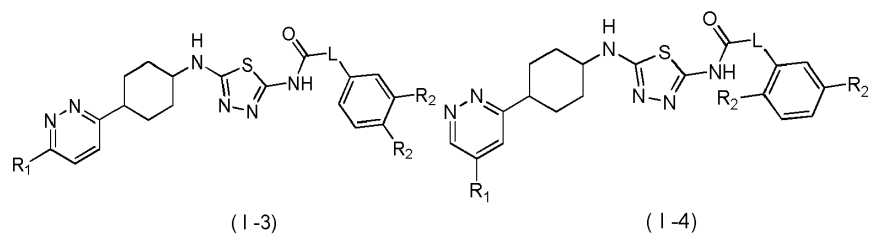
10

y otras variables son como se definen en la presente divulgación.

Otras realizaciones de la presente divulgación se generan mediante cualquier combinación de las variables mencionadas anteriormente.

- 15 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto mencionado anteriormente, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de



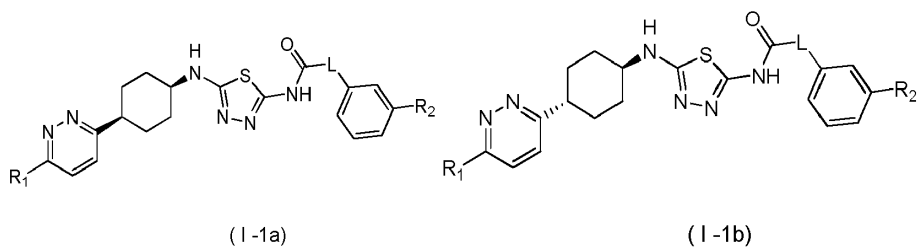


5

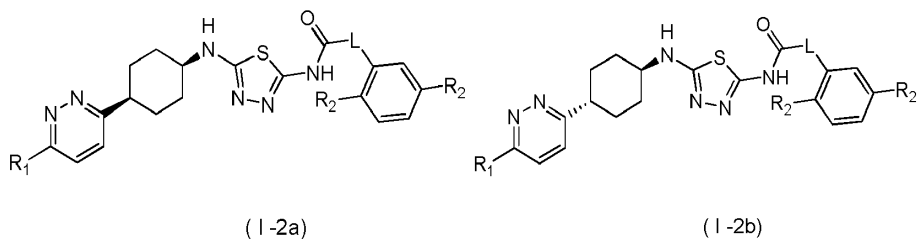
en donde

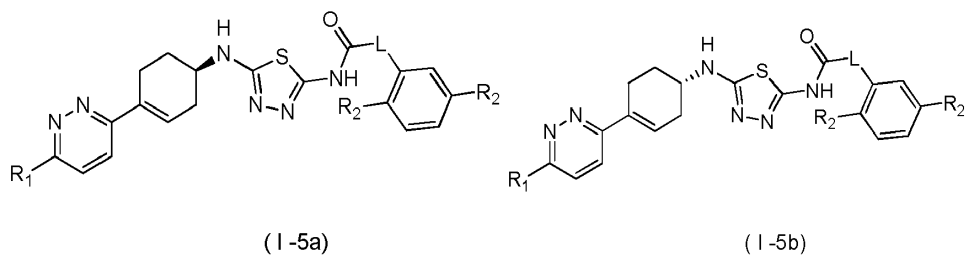
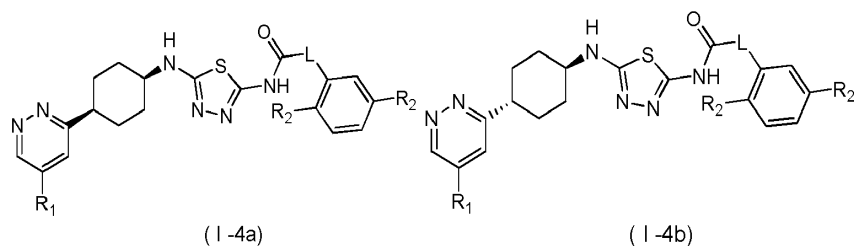
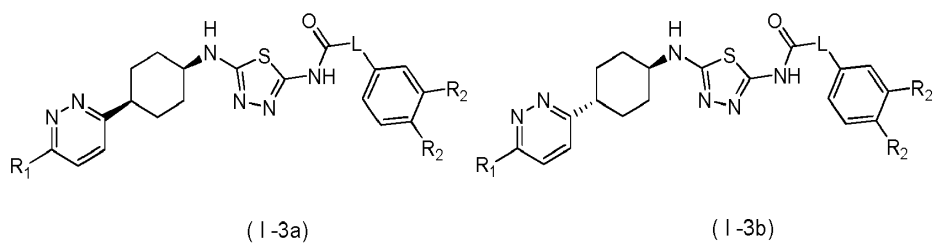
R₁, R₂, L, m y n son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto mencionado anteriormente, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de



10





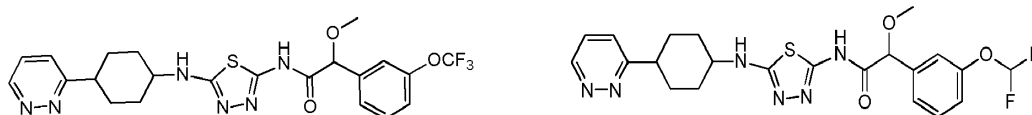
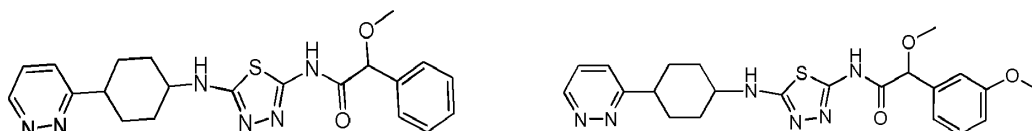
5

en donde

R₁, R₂, m y n son como se definen en la presente divulgación.

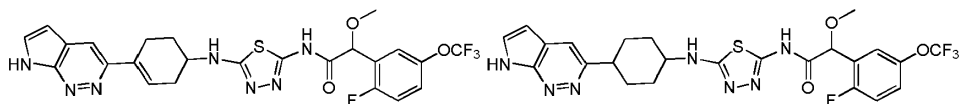
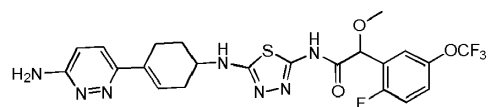
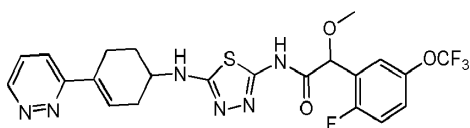
La presente divulgación también proporciona un compuesto de las siguientes fórmulas, un estereoisómero del mismo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona de

10

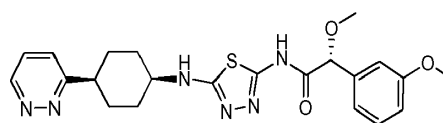
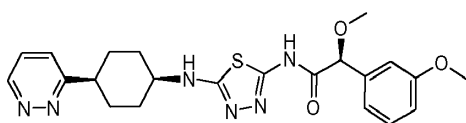
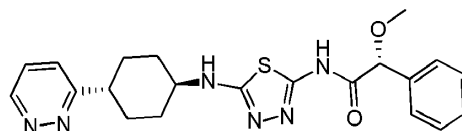
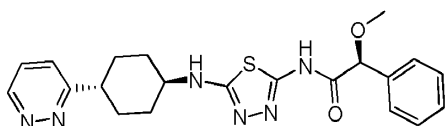
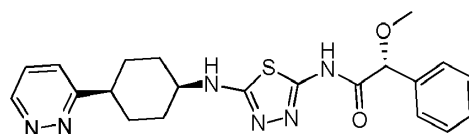
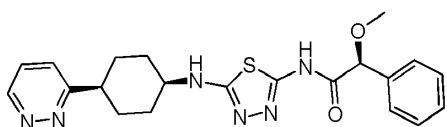


15

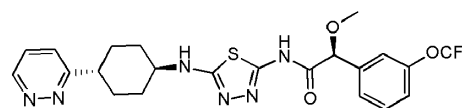
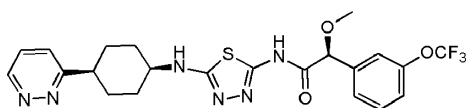
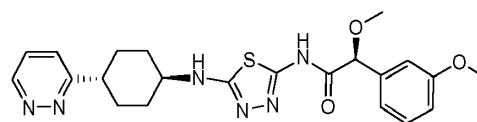
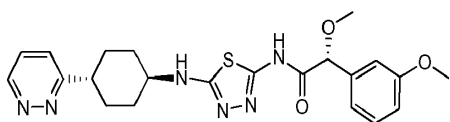




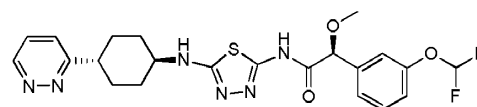
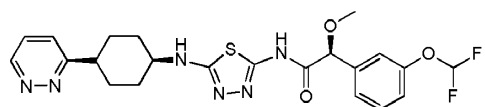
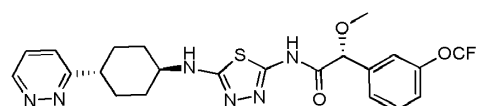
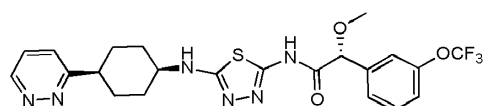
5 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto mencionado anteriormente se selecciona de

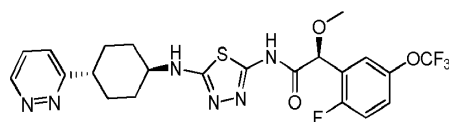
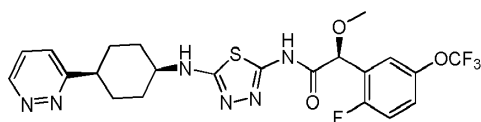
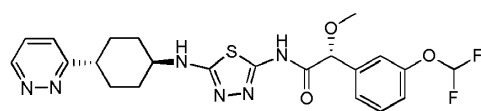
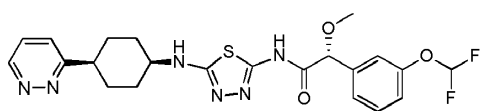


10

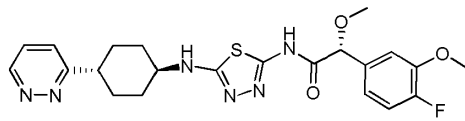
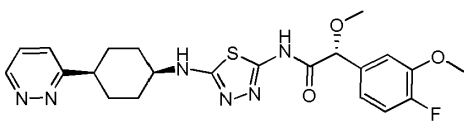
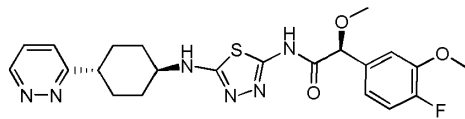
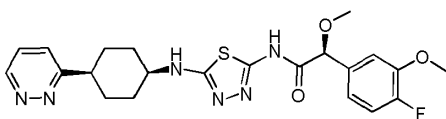
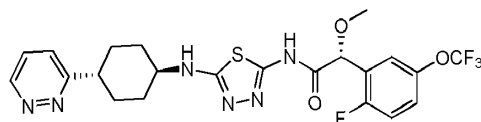
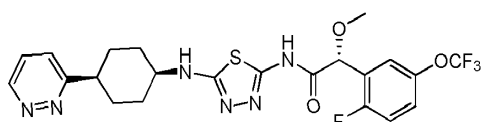


15

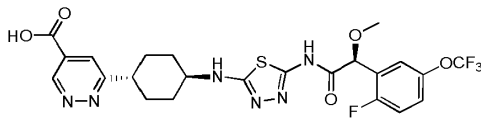
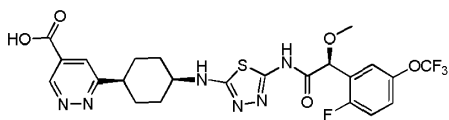
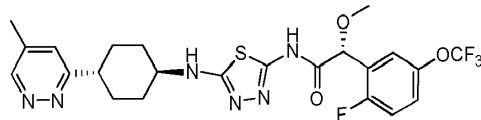
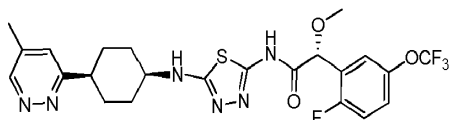
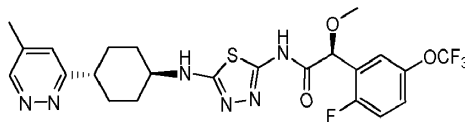
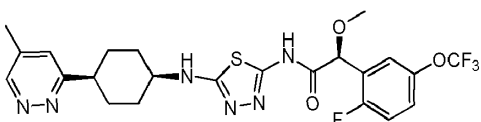




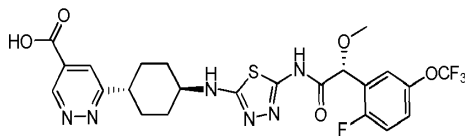
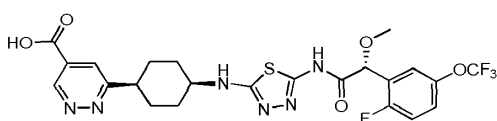
5

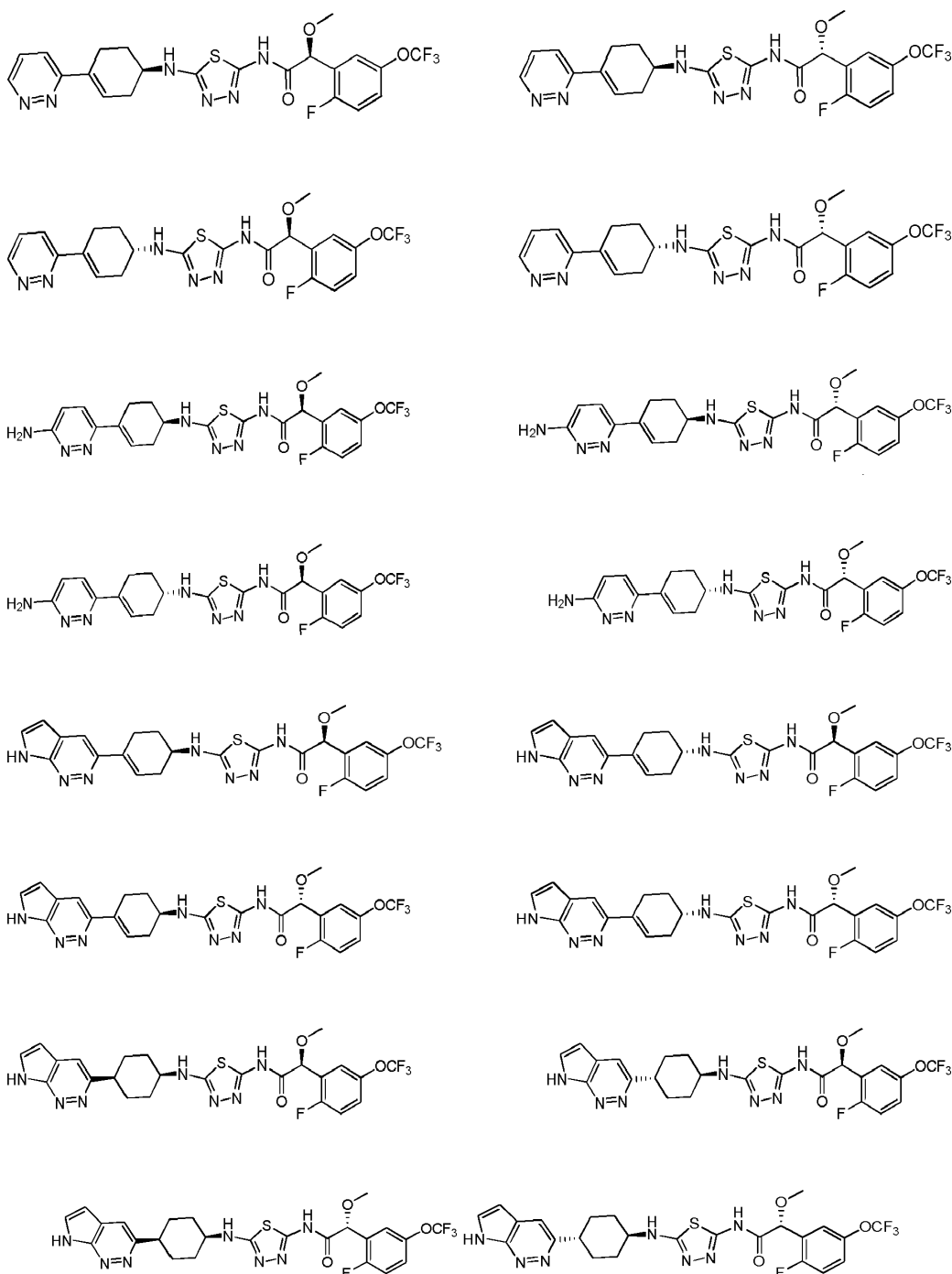


10



15





La presente divulgación también proporciona el compuesto mencionado anteriormente, un estereoisómero del mismo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento del cáncer.

Definiciones y descripción

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos, expresiones y frases utilizados en este documento pretenden tener los siguientes significados. Un término, expresión o frase específica no debe considerarse incierto o poco claro a menos que se defina específicamente, sino que debe entenderse en su significado corriente. Cuando aparece un nombre comercial en este documento, se pretende hacer referencia al producto correspondiente o a un ingrediente activo del mismo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales, sin excesiva toxicidad, irritación, reacciones alérgicas u otros problemas o complicaciones, que sea proporcional a una relación riesgo/beneficio razonable.

- La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente divulgación, que se prepara a partir del compuesto que tiene sustituyentes específicos encontrados en la presente divulgación con ácidos o bases relativamente no tóxicos. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen grupos funcionales relativamente ácidos, las sales de adición de bases pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de base, ya sea en solución pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio o sales similares. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen grupos funcionales relativamente básicos, las sales de adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de ácido, ya sea en solución pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos, que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, ácido sulfúrico, hidrógeno-sulfato, ácido yodhídrico y ácido fosforoso; y sales de ácidos orgánicos, que incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico; y también incluyen sales de aminoácidos (tales como la arginina) y sales de ácidos orgánicos tales como el ácido glucurónico. Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación contienen grupos funcionales básicos y ácidos y, por lo tanto, se pueden convertir en cualquier sal de adición de bases o ácidos.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden sintetizar a partir de un compuesto original que contiene radicales ácidos o básicos mediante métodos químicos convencionales. En general, el método para preparar dichas sales comprende: hacer reaccionar estos compuestos, en forma de ácido o base libre, en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos con una cantidad estequiométrica de una base o un ácido adecuado para preparar las sales.
- Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras específicas. La presente divulgación contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, los enantiómeros (-) y (+), los enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, y mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enantiomérica o diastereoisómeramente enriquecidas, todas las cuales caen dentro del alcance de la presente divulgación. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente divulgación.
- A menos que se indique lo contrario, el término "enantiómero" o la expresión "isómeros ópticos" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.
- A menos que se indique lo contrario, el término "isómero cis-trans" o la expresión "isómero geométrico" se origina por el hecho de que los enlaces dobles o los enlaces simples de los átomos de carbono que forman el anillo no pueden girar libremente.
- A menos que se indique lo contrario, el término "diastereoisómeros" se refiere a estereoisómeros en los que las moléculas tienen dos o más centros quirales y no son imágenes especulares entre sí.
- A menos que se indique lo contrario, "(D)" o "(+)" significa dextrógiro, "(L)" o "(-)" significa levorrotatorio, y "(DL)" o "(±)" significa racémico.
- A menos que se indique lo contrario, el enlace sólido en forma de cuña () y el enlace punteado en forma de cuña () representan la configuración absoluta de un centro estereoscópico; el enlace sólido recto () y el enlace punteado recto () representan la configuración relativa de un centro estereoscópico; la línea ondulada () representa el enlace sólido en forma de cuña () o el enlace punteado en forma de cuña () o la línea ondulada () representa el enlace sólido recto () y el enlace punteado recto ()
- Los compuestos de la presente divulgación pueden existir de forma específica. A menos que se indique lo contrario, el término "tautómero" o la expresión "forma tautómera" significa que a temperatura ambiente, los isómeros con diferentes grupos funcionales están en equilibrio dinámico y pueden convertirse rápidamente entre sí. Cuando es posible la tautomerización (tal como en solución), se puede lograr un equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen la interconversión a través de la migración de un protón, tal como la isomerización ceto-enol y la isomerización imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen algunas interconversiones por recombinación de algunos de los electrones formadores de enlaces. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión entre dos tautómeros, pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.
- A menos que se indique lo contrario, las expresiones "rico en un isómero", "enriquecido en un isómero", "rico en un enantiómero" o "enantioméricamente enriquecido" se refieren a que el contenido de uno de los isómeros o enantiómeros es inferior al 100%, y el contenido del isómero o enantiómero es mayor o igual que 60%, o mayor o igual que 70%, o mayor o igual que 80%, o mayor o igual que 90%, o mayor o igual que 95%, o mayor o igual que 96%, o

mayor o igual que 97%, o mayor o igual que 98%, o mayor o igual que 99%, o mayor o igual que 99,5%, o mayor o igual que 99,6%, o mayor o igual que 99,7%, o mayor o igual que 99,8%, o mayor o igual que 99,9%.

A menos que se indique lo contrario, la expresión "exceso de isómero" o "exceso enantiómero" se refiere a la diferencia entre los porcentajes relativos de dos isómeros o dos enantiómeros. Por ejemplo, si el contenido de un isómero o enantiómero es 90% y el contenido del otro isómero o enantiómero es 10%, el exceso de isómero o enantiómero (valor ee) es 80%.

Los isómeros ópticamente activos (R) y (S) y D y L se pueden preparar usando síntesis quirál o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente divulgación, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o derivatización con un auxiliar quirál, en donde la mezcla diastereoisómera resultante se separa y los grupos auxiliares se escinden para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como un grupo amino) o un grupo funcional ácido (tal como un grupo carboxilo), se pueden formar sales diastereoisómeras con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros utilizando métodos convencionales bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se realiza con frecuencia mediante cromatografía, que utiliza fases estacionarias quirales, opcionalmente en combinación con métodos de derivatización química (p. ej., formación de carbamatos a partir de aminas). Los compuestos de la presente divulgación pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, los compuestos se pueden marcar radiactivamente con isótopos radiactivos, tales como el tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). Para otro ejemplo, el hidrógeno se puede sustituir por hidrógeno pesado para formar fármacos deuterados. El enlace formado por el deuterio y el carbono es más fuerte que el enlace formado por el hidrógeno y el carbono ordinarios. En comparación con los fármacos no deuterados, los fármacos deuterados tienen efectos secundarios tóxicos reducidos, mayor estabilidad del fármaco, mayor eficacia, vida media biológica prolongada de los fármacos y otras ventajas. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radiactivas o no, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente divulgación.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y que la descripción incluye instancias en las que dicho evento o circunstancia ocurre e instancias en las que dicho evento o circunstancia no ocurre.

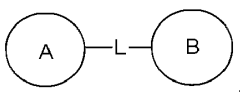
El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado están sustituidos por un sustituyente, que puede incluir hidrógeno pesado y variantes de hidrógeno, siempre que el estado de valencia del átomo designado sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es oxígeno (es decir, =O), significa que se sustituyen dos átomos de hidrógeno. La sustitución de oxígeno no ocurre en los grupos aromáticos. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que puede o no estar sustituido. A menos que se especifique lo contrario, el tipo y el número de sustituyentes pueden ser arbitrarios sobre la base de que se pueden lograr en química.

Cuando cualquier variable (tal como R) aparece más de una vez en la composición o estructura de un compuesto, su definición en cada caso es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo se sustituye con 0-2 R, el grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta dos R, y R en cada caso tiene opciones independientes. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variantes de los mismos sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

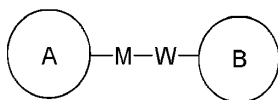
Cuando el número de un grupo de enlace es 0, tal como $-(\text{CRR})_0-$, significa que el grupo de enlace es un enlace simple.

Cuando una de las variables se selecciona de un enlace simple, significa que los dos grupos a los que está conectado están directamente conectados. Por ejemplo, cuando L representa un enlace simple en A-L-Z, significa que la estructura es en realidad A-Z.

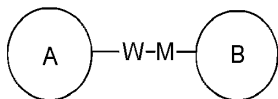
Cuando un sustituyente está vacante, significa que el sustituyente no existe. Por ejemplo, cuando X está vacante en A-X, significa que la estructura es en realidad A. Cuando los sustituyentes enumerados no indican a través de qué átomo están conectados al grupo sustituido, dichos sustituyentes pueden estar enlazados a través de cualquiera de sus átomos, por ejemplo, el piridilo como sustituyente se puede unir al grupo sustituido a través de cualquier átomo de carbono en el anillo de piridina. Cuando el grupo de enlace enumerado no indica la dirección de enlace del mismo, la dirección de enlace es arbitraria, por ejemplo, el grupo de enlace L es -M-W- en



en esta situación, -M-W- puede conectar el anillo A y el anillo B en la misma dirección que el orden de lectura de izquierda a derecha para formar



y también puede conectar el anillo A y el anillo B en la dirección opuesta al orden de lectura de izquierda a derecha para formar



- 5 Las combinaciones de los grupos de enlace, los sustituyentes y/o variantes de los mismos sólo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

A menos que se especifique lo contrario, el término "hetero" significa heteroátomos o grupos heteroatómicos (es decir, grupos atómicos que contienen heteroátomos), incluidos átomos distintos del carbono (C) y el hidrógeno (H) y grupos atómicos que contienen estos heteroátomos, tales como el oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, y -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- o -S(=O)N(H)- opcionalmente sustituidos.

- 10 A menos que se especifique lo contrario, el término "hidrocarbilo" o su concepto subordinado (tal como alquilo, alqueno, alquino y arilo) por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa grupos atómicos de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos, que pueden estar completamente saturados (tal como alquilo), monoinsaturados o poliinsaturados (tales como alqueno, alquino y arilo), pueden estar mono o polisustituidos, pueden ser monovalentes (tales como metilo), divalentes (tales como metileno) o polivalentes (tales como metino), y puede incluir grupos atómicos divalentes o polivalentes, con un número específico de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₂ significa 1 a 12 carbonos; C₁₋₁₂ se selecciona de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; C₃₋₁₂ se selecciona de C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂). "Hidrocarbilo" incluye, pero no se limita a, hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático, en donde el hidrocarbilo alifático incluye una estructura de cadena y una estructura cíclica, que incluye específicamente, pero no se limita a, alquilo, alqueno y alquino, y el hidrocarbilo aromático incluye, pero no se limita a, hidrocarbilo aromático de 6-12 miembros tal como benceno y naftaleno. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo atómico lineal o ramificado o una combinación de los mismos, que puede estar completamente saturado, monoinsaturado o poliinsaturado, y puede incluir grupos atómicos divalentes y polivalentes. Los ejemplos de grupos atómicos de hidrocarburos saturados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y homólogos o isómeros de grupos atómicos tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. El hidrocarbilo insaturado tiene uno o más enlaces dobles o triples, y sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo y homólogos e isómeros superiores.

- 35 A menos que se especifique lo contrario, el término "heterohidrocarbilo" o su concepto subordinado (tal como heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino y heteroarilo) por sí mismo o en combinación con otro término significa un grupo atómico de hidrocarburo cíclico, ramificado o lineal estable que consiste en un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo" solo o en combinación con otro término significa un grupo atómico alquilo lineal o ramificado estable que consiste en un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, o una combinación de los mismos. En una realización típica, el heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o grupo heteroatómico puede estar ubicado en cualquier posición interna del heterohidrocarbilo, incluidas las posiciones de conexión del hidrocarbilo con el resto de la molécula. Sin embargo, los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como -CH₂-NH-OCH₃.

- 50 A menos que se especifique lo contrario, los términos "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o su concepto subordinado (tal como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino y heterocicloalquino) por sí solos o en combinación con otros términos significan "hidrocarbilo" y "heterohidrocarbilo" ciclados, respectivamente. Además, en lo que respecta al heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (tal como heteroalquilo y heterocicloalquilo), los heteroátomos pueden ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de ciclohidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, etc. Los ejemplos no limitantes de heterociclo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano indol-3-ilo, tetrahidrotiofeno-2-ilo, tetrahidrotiofeno-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

- A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se usa para representar un hidrocarbilo saturado lineal o ramificado, que puede estar monosustituido (tal como -CH₂F) o polisustituido (tal como -CF₃), y puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metileno) o polivalente (tal como metino). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (p. ej., n-propilo e isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, isobutilo, s-butilo y t-butilo), pentilo (p. ej., n-pentilo, isopentilo y neopentilo), etc.
- A menos que se especifique lo contrario, "alquenilo" se refiere a alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono en cualquier posición de la cadena, que puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, etc.
- A menos que se especifique lo contrario, cicloalquilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable, en el que cualquier átomo de carbono está saturado y puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Los ejemplos del cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, norbornilo, [2.2.2]biciclooctano, [4.4.0]biciclododecano, etc.
- A menos que se especifique lo contrario, cicloalquenilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable que contenga uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados en cualquier posición del anillo, que puede estar mono o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Los ejemplos del cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.
- A menos que se especifique lo contrario, el término "halo" o "halógeno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se pretende que el término "haloalquilo" incluya monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo-alquilo(C₁-C₄)" pretende incluir, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, etc. A menos que se especifique lo contrario, los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a: trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.
- A menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxi" representa el alquilo mencionado anteriormente que tiene un número específico de átomos de carbono conectados a través de un puente de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, alcoxi C₁₋₆ incluye alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi.
- A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" significa un sustituyente hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede ser monosustituido o polisustituido, puede ser monovalente, divalente o polivalente, y puede ser monocíclico o policíclico (p. ej., de 1 a 3 anillos, en donde al menos uno de los anillos es aromático), que están condensados o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a arilo (o anillo) que contiene uno a cuatro heteroátomos. En un ejemplo ilustrativo, el heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El heteroarilo se puede conectar al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de arilo o heteroarilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, feniloxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo. El sustituyente de uno cualquiera de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se selecciona de los sustituyentes aceptables que se describen a continuación.
- A menos que se especifique lo contrario, arilo cuando se usa en combinación con otros términos (p. ej., ariloxi, arilitio y aralquilo) incluye anillos arilo y heteroarilo como se definieron anteriormente. Por lo tanto, el término "aralquilo" pretende incluir los grupos atómicos en los que arilo está unido alquilo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo, etc.), incluidos los grupos alquilo en los que los átomos de carbono (tales como el metileno) han sido reemplazados, por ejemplo, por átomos de oxígeno, tales como fenoximetilo y 2-piridiloximetilo 3-(1-naftiloxi)propilo.
- La expresión "grupo protector" incluye, pero no se limita a, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de mercapto". La expresión "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias que ocurren en el átomo de nitrógeno de un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; acilo, tal como alcanilo (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcocixarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc); aril-metoxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), trifenilmetilo (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS). La expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias de un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a: alquilo, tal como metilo, etilo y terc-butilo; acilo, tal como alcanilo (p. ej., acetilo); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (DPM); sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS).

La expresión "tratamiento posterior" significa que la sal de formiato, hidrocloreto o trifluoroacetato del compuesto de la presente divulgación se disuelve en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, diclorometano o metanol, se lava con una solución de bicarbonato de sodio 1 N y se somete al método de concentración en fase orgánica para obtener el estado libre del compuesto.

- 5 Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar mediante varios métodos sintéticos bien conocidos por un experto en la materia, que incluyen las realizaciones específicas enumeradas a continuación, las realizaciones formadas por la combinación con otros métodos de síntesis química y realizaciones alternativas equivalentes bien conocidas por un persona experta en la técnica, en donde las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos de la presente divulgación.
- 10 Los disolventes usados en la presente divulgación están disponibles comercialmente. La presente divulgación utiliza las siguientes abreviaturas: aq representa agua; T3P representa anhídrido 1-n-propilo fosfórico; eq representa equivalente; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DMF representa N,N-dimetilformamida; DMSO representa sulfóxido de dimetilo; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; ACN representa acetonitrilo; CBz representa benciloxycarbonilo, que es un grupo protector de amina; BOC representa terc-butoxicarbonilo, que es un grupo protector de amina; rt representa temperatura ambiente; O/N representa durante la noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-terc-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; HCl representa ácido clorhídrico; DIPEA representa diisopropiletilamina; pf representa punto de fusión; Pd(PPh₃)₂Cl₂ representa bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro; Pd(dppf)Cl₂ representa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio dicloruro.
- 15
- 20 Los compuestos se nombran a mano o mediante el software ChemDraw® y los compuestos disponibles en el mercado se nombran según los nombres del catálogo del proveedor.

Efectos técnicos

- Los compuestos de la presente divulgación tienen una buena actividad inhibidora de la enzima GLS1, un efecto antitumoral significativo y un valor de aplicación potencial en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular. Los compuestos de la presente divulgación tienen buena solubilidad y permeabilidad, buena estabilidad metabólica in vivo, alta exposición y alta biodisponibilidad in vivo, y son posibles compuestos farmacéuticos.
- 25

Breve divulgación de los dibujos

La Fig. 1 muestra el cambio de peso relativo (%) de la sustancia de ensayo en un modelo de tumor trasplantado subcutáneamente en ratón SCID CB-17 hembra de células RPMI-8226 de mieloma humano.

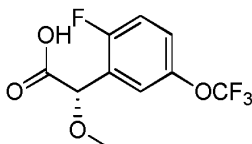
- 30 IP: inyección intraperitoneal; PO: Administración oral; QW: Una vez por semana; QD: una vez al día; BID: dos veces al día.

El cambio de peso relativo se calcula en base al peso del animal al comienzo de la administración. Los puntos de datos representan el porcentaje de cambio de peso promedio dentro del grupo y las barras de error representan el error estándar (SEM).

35 Descripción detallada de la realización preferida

- La presente divulgación se describirá en detalle con los siguientes ejemplos, pero no implica ninguna limitación adversa a la presente divulgación. La presente divulgación se ha descrito en detalle en el presente documento, y también se divulgan en el mismo las realizaciones específicas de la misma. Para un experto en la materia hubieran sido obvias todas las variaciones y mejoras realizadas a las realizaciones específicas de la presente divulgación, sin apartarse del alcance de la presente divulgación.
- 40

Intermedio 1-7

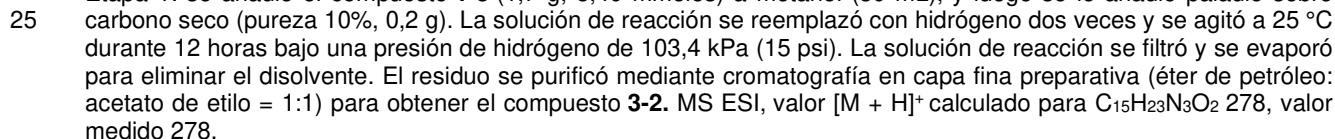
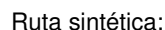


5 cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto **1-8**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{22}H_{19}ClF_4N_6O_3S$ 559, valor medido 559.

10 para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10:1) y luego se resolvió mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna cromatográfica: Chiralcel OJ-H 150*4.6 mm D.I., 5 µm; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (DEA al 0,05%); gradiente: 5% a 40%; caudal: 3 mL/min; temperatura de la columna: 40 °C; tiempo de elución: 8,0 min) para obtener el compuesto **1** y el compuesto **2**.

15 525, valor medido 525.

20 **Ejemplos 3 y 4: Preparaciones de los compuestos 3 y 4**



30 Etapa 2: se añadió el compuesto **3-2** (0,2 g, 721,08 μ moles) a HCl/MeOH (10 mL, 4 M) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se evaporó hasta sequedad para obtener el compuesto **3-3**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{10}H_{15}N_3$ 178, valor medido 178.

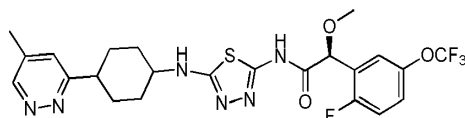
35 horas. La solución de reacción se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto **3-5**. MS ESI, valor calculado $[M + H]^+$ para $C_{12}H_{16}N_6S$ 277, valor medido 277.

40 μ moles, 484,20, solución al 50% en acetato de etilo). La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto **3** y el compuesto **4**.

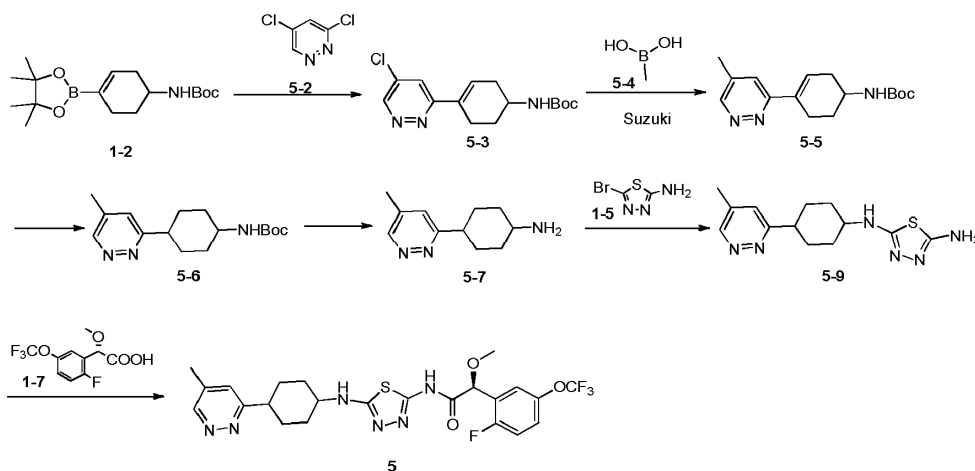
El Rf del compuesto **3** fue 0,45; MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_8O_3$ 527, valor medido 527. 1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,82 - 1,89 (m, 4 H), 2,00 - 2,14 (m, 4 H), 3,05 - 3,16 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 4,07 - 4,11 (m, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 7,28-7,38 (m, 2 H), 7,47 (d, $J = 5,20$ Hz, 1 H), 7,69 - 7,71 (m, 2 H), 9,03 (dd, $J = 5,20$ Hz y 2,02 Hz, 1 H)

5 El Rf del compuesto **4** fue 0,38; MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_8O_3$ 527, valor medido 527.

Ejemplo 5: Preparación del compuesto 5 (sal de hidrocloreto)



Ruta sintética:



10 Etapa 1: se añadieron a dioxano (35 mL) y agua (14 mL) el compuesto **1-2** (4,77 g, 14,77 mmoles), el compuesto **5-2** (2 g, 13,42 mmoles) y carbonato de potasio (5,57 g, 40,27 mmoles). Entonces se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (982,30 mg, 1,34 mmoles) y la solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora bajo protección con nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua (100 mL) y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (80 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto **5-3**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{20}ClN_3O_2$ 310, valor medido 310.

20 Etapa 2: se añadieron a dioxano (2,5 mL) y agua (1 mL) el compuesto **5-3** (0,2 g, 645,60 μ moles) y el compuesto **5-4** (154,58 g, 2,58 mmoles). Entonces se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (23,62 mg, 32,28 μ moles), carbonato de cesio (420,70 mg, 1,29 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-trisopropilbifenilo (307,77 mg, 645,60 μ moles), y la solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas bajo protección de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua (100 mL) y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (80 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto **5-5**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_2$ 290, valor medido 290.

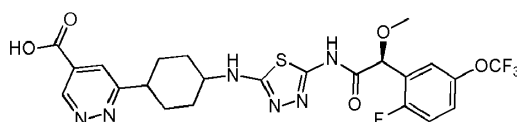
30 Etapa 3: se añadió el compuesto **5-5** (0,1 g, 345,58 μ moles) a MeOH (5 mL), y luego se añadió paladio sobre carbono (0,02 g, pureza 10%) bajo nitrógeno. La reacción se llevó a cabo a 40 °C durante 30 minutos bajo una presión de hidrógeno de 103,4 kPa (15 psi). La solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el compuesto **5-6**, que se usó directamente en la siguiente reacción. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{16}H_{25}N_3O_2$ 292, valor medido 292.

Etapa 4: se disolvió en TFA (5 mL) y DCM (5 mL) el compuesto **5-6** (0,04 g, 137,27 μ moles), y la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 5 minutos. La solución de reacción se evaporó para eliminar el solvente y obtener el compuesto **5-7**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{11}H_{17}N_3$ 192, valor medido 192.

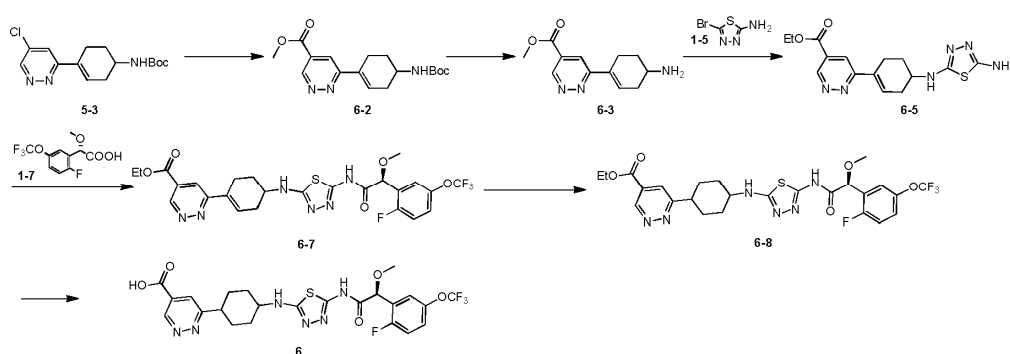
35 Etapa 5: se disolvieron en etanol (5 mL) el compuesto **5-7** (27,90 g, 141,16 μ moles) y el compuesto **1-5** (25,41 g, 141,16 μ moles) y se añadió bicarbonato de sodio (71,15 g, 846,96 μ moles). La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el compuesto **5-9**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{18}N_6S$ 291, valor medido 291.

Etapa 6: se disolvieron en DMF (5 mL) el compuesto **5-9** (0,05 g, 172,18 μ moles) y el compuesto **1-7** (0,03 g, 111,87 μ moles), y luego se añadieron sucesivamente T3P (106,79 mg, 167,81 μ moles, 99,80 μ L, pureza 50%) y DIEA (167,81 μ moles, 29,23 μ L). La solución de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa (columna cromatográfica: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μ m; fase móvil: agua (HCl al 0,05%)-ACN; B (acetonitrilo): 40%-70%, 10 min) para obtener la sal de hidrocloreto del compuesto **5**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}F_4N_6O_3S$ 541, valor medido 541. La sal de hidrocloreto del compuesto **5** se sometió a un procesamiento posterior para obtener el compuesto **5**.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto 6 (sal de hidrocloreto)



Ruta sintética:



Etapa 1: se disolvió en dimetilsulfóxido (8 mL) y metanol (2 mL) el compuesto **5-3** (0,2 g, 645,60 μ moles) y luego se añadieron acetato de paladio (7,25 mg, 32,28 μ moles), 1,3-bisdifenilfosfina propano (26,63 mg, 64,56 μ moles) y trietilamina (97,99 mg, 968,40 μ moles, 134,79 μ L). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo una presión de monóxido de carbono de 103,4 kPa (50 psi). Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua (10 mL) y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (15 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se separó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto **6-2**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}N_3O_4$ 334, valor medido 334.

Etapa 2: se disolvió en TFA (5 mL) y DCM (5 mL) el compuesto **6-2** (0,1 g, 299,96 μ moles) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y obtener el compuesto **6-3**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{12}H_{15}N_3O_2$ 234, valor medido 234.

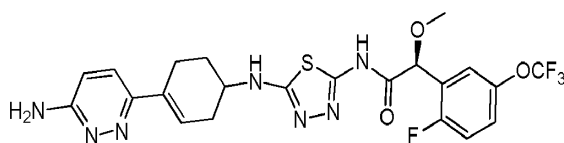
Etapa 3: se disolvieron en etanol (5 mL) el compuesto **6-3** (0,07 g, 300,09 μ moles) y el compuesto **1-5** (54,02 g, 300,09 μ moles) y se añadió bicarbonato de sodio (151,26 mg, 1,80 mmoles, 70,03 μ L). La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente y obtener un producto crudo del compuesto **6-5**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{18}N_6S$ 347, valor medido 347.

Etapa 4: se disolvieron en DMF (5 mL) el compuesto **6-5** (100 mg, crudo) y el compuesto **1-7** (478,66 mg, 1,78 mmoles) y luego se añadieron T3P (1,70 g, 2,68 mmoles, 1,59 mL, pureza 50%) y diisopropiletilamina (346,04 mg, 2,68 mmoles, 466,35 μ L). La solución de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se separó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener el compuesto **6-7**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}F_4N_6O_5S$ 597, valor medido 597.

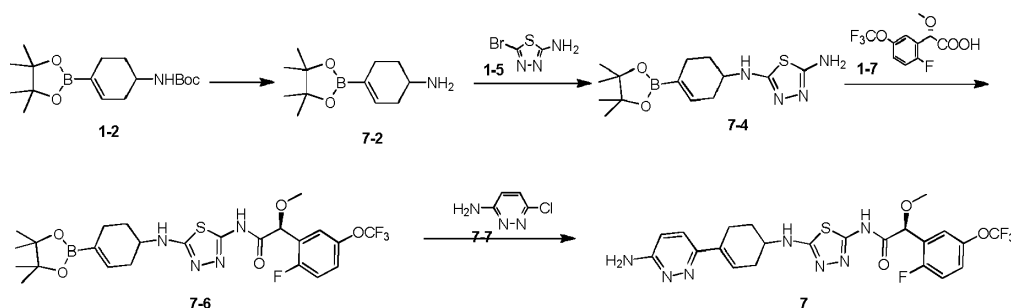
Etapa 5: se añadió el compuesto **6-7** (0,02 g, 33,53 μ moles) a MeOH (5 mL), y luego se añadió paladio sobre carbono (0,02 g, pureza 10%) bajo nitrógeno. La reacción se llevó a cabo a 40 °C durante 10 minutos bajo una presión de hidrógeno de 103,4 kPa (15 psi). La solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el compuesto **6-8**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}F_4N_6O_5S$ 599, valor medido 599.

Etapa 6: se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y agua (1 mL) el compuesto **6-8** (0,01 g, 16,71 μ moles) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (12,33 mg, 293,83 μ moles). La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa (columna cromatográfica: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μ m; fase móvil: [agua (HCl al 0,05%)-ACN]; B (acetonitrilo)%: 30%-60%, 10 min) para obtener la sal de hidrocloreto del compuesto **6**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{22}F_4N_6O_5S$ 571, valor medido 571. La sal de hidrocloreto del compuesto **6** fue sometido a un procesamiento posterior para obtener el compuesto **6**.

Ejemplo 7: Preparación del compuesto 7 (sal de hidrocloreto)



10 Ruta sintética:



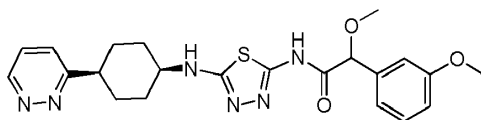
Etapa 1: se disolvió en TFA (2 mL) y DCM (5 mL) el compuesto **7-1** (0,9 g, 137,27 μ moles) y la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 15 minutos. La solución de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y obtener el compuesto **7-2**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{12}H_{22}BNO_2$ 224, valor medido 224.

15 Etapa 2: se disolvieron en DMF (10 mL) el compuesto **7-2** (0,94 g, 2,79 mmoles) y el compuesto **1-5** (0,53 g, 2,93 mmoles) y se añadió DIEA (0,72 g, 5,58 mmoles). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora, que se utilizó directamente en el siguiente etapa. Compuesto **7-4**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{23}BN_4O_2S$ 323, valor medido 323.

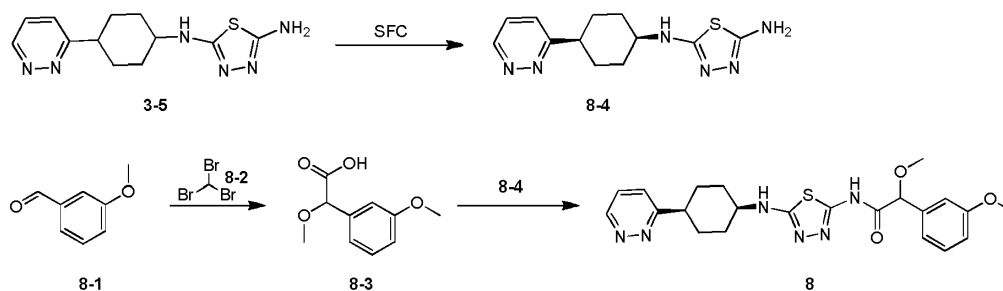
20 Etapa 3: A una solución del compuesto **7-4** en DMF (10 mL) se añadieron el compuesto **1-7** (0,20 g, 0,75 mmoles) y diisopropiletilamina (0,19 g, 1,49 mmoles), y luego se añadió T3P (0,44 mL, 1,49 mmoles, pureza 50%). La solución de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se separó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener el compuesto **7-6**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}BF_4N_4O_5S$ 573, valor medido 573.

30 Etapa 4: se añadieron a dioxano (6 mL) y agua (1,5 mL) el compuesto **7-6** (331,37 mg, 0,58 mmoles), el compuesto **7-7** (0,15 g, 1,16 mmoles) y carbonato de potasio (160,03 mg, 1,16 mmoles). Entonces se añadió Pd(dppf)Cl₂ (84,72 mg, 0,12 mmoles) y la solución de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 10 minutos bajo protección con nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua (20 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL*2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20:1) y cromatografía líquida de alta resolución preparativa (columna cromatográfica: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μ m; fase móvil: [agua (HCl al 0,05%)-ACN]; B (acetonitrilo)%: 35%-54%, 7 min) sucesivamente para obtener la sal de hidrocloreto del compuesto **7**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}F_4N_7O_3S$ 540, valor medido 540. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,93 - 2,14 (m, 1 H), 2,45 - 2,48 (m, 1 H), 2,50 - 2,57 (m, 1 H), 2,65 - 2,76 (m, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 3,97 - 4,02 (m, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 6,76 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 3 H), 8,22 (d, J = 9,6 Hz, 1 H). La sal de hidrocloreto del compuesto **7** fue sometida a un procesamiento posterior para obtener el compuesto **7**.

40 Ejemplo 8: Preparación del compuesto 8 (sal de trifluoroacetato)



Ruta sintética:



Etapa 1: El compuesto **3-5** se resolvió por cromatografía de fluidos supercríticos (columna cromatográfica: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm*50 mm, 10 µm; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (amoníaco al 0,1%); gradiente: 35%; caudal: 100 mL/min; temperatura de la columna: 40 °C; tiempo de elución: 10,0 min) para obtener el compuesto **8-4** con el tiempo de retención de 4,21 min. MS ESI, valor [M + H]⁺ calculado para C₁₂H₁₆N₆S 277, valor medido 277.

Etapa 2: se disolvieron en metanol (50 mL) del compuesto **8-1** (5 g, 36,72 mmoles) y el compuesto **8-2** (11,14 g, 44,07 mmoles) y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de potasio (11,33 g, 201,99 mmoles) en metanol (100 mL) a 0 °C. Una vez finalizada la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua (300 mL) al residuo y luego la mezcla se lavó con metil terc-butil éter (300 mL). La fase acuosa se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico 1 N para precipitar un sólido, el cual se filtró y secó para obtener el compuesto **8-3**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,39 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,74 (s, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,16, 2,13 Hz, 1 H), 6,95 - 7,04 (m, 2 H), 7,24-7,31 (m, 1 H), 9,88 - 10,16 (m, 1 H).

Etapa 3: se disolvieron en DMF (5 mL) el compuesto **8-3** (21,30 mg, 108,55 µmoles) y el compuesto **8-4** (30,00 mg, 108,55 µmoles) y luego se añadieron T3P (48,42 µL, 162,82 µmoles, solución al 50% en acetato de etilo) y DIEA (21,04 mg, 162,82 µmoles). La solución de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 mL) y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa (columna cromatográfica: Boston Green ODS 150*30 mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,1%)-ACN; B (acetonitrilo): 25%-47,5%, 7 min) para obtener la sal de trifluoroacetato del compuesto **8**. MS ESI, valor [M + H]⁺ calculado para C₂₂H₂₆N₆O₃S 455, valor medido 455. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,93-2,14 (m, 9 H), 3,46 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 - 4,02 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,93 - 6,97 (m, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 2 H), 7,32 (t, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 9,24 (d, J = 4,02 Hz, 1 H). La sal de hidrocloreto del compuesto **8** se sometió a un procesamiento posterior para obtener el compuesto **8**.

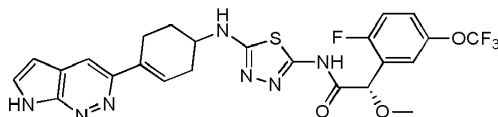
Los compuestos que se muestran en la Tabla 1 se pueden preparar mediante un método similar al que se usa para preparar el compuesto **8**, en donde el Ejemplo 10 se preparó usando un ácido carboxílico quiral comercial. La sal de hidrocloreto o la sal de trifluoroacetato de un compuesto se sometió a un procesamiento posterior para obtener el compuesto:

Tabla 1

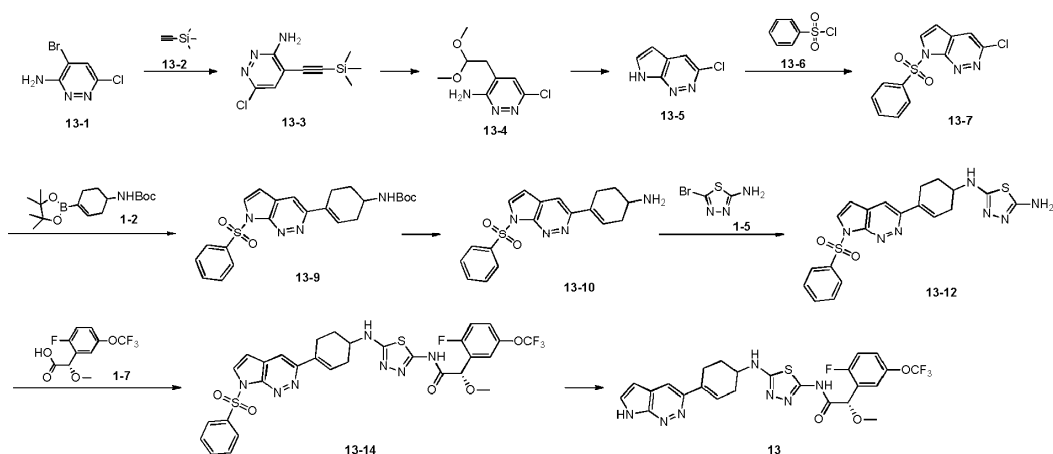
Ejemplo	Fórmula estructural	Método de separación, LCMS y ¹ H-RMN
Compuesto 9 (sal de hidrocloreto)		Columna cromatográfica: Agela DuraShell 150 mm_25 mm_5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05%)-ACN]; B (acetonitrilo): 26%-56%, 8,5 min; MS ESI, valor [M + H]⁺ calculado para C₂₀H₂₃F₃N₆O₃S 509, valor medido 509. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,93 - 2,21 (m, 9 H) 3,51 (s, 3 H), 4,05 (br s, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 7,32 (br d, J = 6,78 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 8,55 (dd, J = 8,53, 5,27 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 9,53 (d, J = 5,02 Hz) , 1H)
Compuesto 10 (sal de hidrocloreto)		Columna cromatográfica: Agela DuraShell 150 mm_25 mm_5 µm; fase móvil: [agua (HCl al 0,05%)-ACN]; B (acetonitrilo): 12%-42%, 11,3 min; MS ESI, valor [M + H]⁺ calculado para C₂₁H₂₄N₆O₂P 425, valor medido 425.

		¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,93 - 2,25 (m, 9 H), 3,46 (s, 3 H), 4,06 (br s, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 4 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 8,54 (br s, 1 H), 8,75 (br d, J = 6,78 Hz, 1 H), 9,53 (br s, 1 H)
Compuesto 11 (sal de trifluoroacetato)		Columna cromatográfica: Boston Green ODS 150*30 mm; 5 μm; fase móvil: [agua (TFA al 0,1%)-ACN]; B (acetonitrilo)%: 17%-47%, 8 min;
		MS ESI, valor [M + H] ⁺ calculado para C ₂₂ H ₂₄ F ₂ N ₆ O ₃ S 491, valor medido 491.
		¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,93 - 2,21 (m, 9 H), 3,48 (s, 3 H), 4,01 (br s, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,86 (t, J = 74,4 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 7,60 Hz y 1,60 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 2 H), 8,03 - 8,13 (m, 2 H), 9,26 (br s, 1 H)
Compuesto 12 (sal de trifluoroacetato)		Columna cromatográfica: Boston Green ODS 150*30 mm; 5 μm; fase móvil: [agua (TFA al 0,1%)-ACN]; B (acetonitrilo)%: 17%-47%, 8 min;
		MS ESI, valor [M + H] ⁺ calculado para C ₂₂ H ₂₅ FN ₆ O ₃ S 473, valor medido 473.
		¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,85 - 2,25 (m, 9 H), 3,46 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,06 (brs, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 7,05 - 7,25 (m, 3 H), 8,02 (d, J = 8,40 Hz, 1 H), 8,04 - 8,11 (m, 1 H), 9,25 (d, J = 4,40 Hz, 1 H).

Ejemplo 13: Preparación del compuesto 13 (sal de trifluoroacetato)



Ruta sintética:



5

10

Etapla 1: se añadieron a tolueno (200 mL) el compuesto **13-1** (6,0 g, 28,78 mmoles), el compuesto **13-2** (3,11 g, 31,66 mmoles), trietilamina (7,28 g, 71,96 mmoles), yoduro cuproso (548 mg, 2,88 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,02 g, 2,88 mmoles), y la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo protección con nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua (50 mL) y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto **13-3**. MS ESI, valor [M + H]⁺ calculado para C₉H₁₂ClN₃Si 226, valor medido 226.

Etapla 2: A una solución del compuesto **13-3** (5,5 g, 24,36 mmoles) en metanol (200 mL) se añadió carbonato de potasio (540 mg, 3,91 mmoles) y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución de reacción se

filtró y se concentró para obtener el compuesto **13-4**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_8H_{12}ClN_3O_2$ 218, valor medido 218.

Etapa 3: A una solución de compuesto **13-4** (5,3 g, 24,35 mmoles) en etanol (100 mL) se añadió ácido clorhídrico (35,33 mL, 1 N) y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto **13-5**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_6H_4ClN_3$ 154, valor medido 154.

Etapa 4: A una solución del compuesto **13-5** (0,5 g, 3,26 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se añadió el compuesto **13-6** (690 mg, 3,91 mmoles) y carbonato de potasio (540 mg, 3,91 mmoles) y la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto **13-7**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{12}H_8ClN_3O_2S$ 294, valor medido 294.

Etapa 5: A una solución del compuesto **13-7** (0,10 g, 0,34 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se añadieron el compuesto **1-2** (0,11 mg, 0,34 mmoles), fosfato de potasio (144 mg, 0,68 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,034 mmoles), y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo protección con nitrógeno. La solución de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto **13-9**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_4S$ 455, valor medido 455.

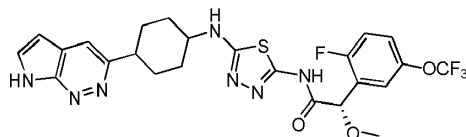
Etapa 6: se añadió el compuesto **13-9** (120,0 mg, 0,26 mmoles) a TFA/DCM (10 mL, 1:1) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y obtener el compuesto **13-10**, que se usó directamente en la siguiente reacción. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_2S$ 355, valor medido 355.

Etapa 7: se disolvieron en DMF (2 mL) el compuesto **13-10** (0,1 g, 0,28 mmoles) y el compuesto **1-5** (50,7 mg, 0,28 mmoles) y se añadió DIEA (72,93 mg, 0,56 mmoles). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La solución de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto **13-12**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}N_7O_2S_2$ 454, valor medido 454.

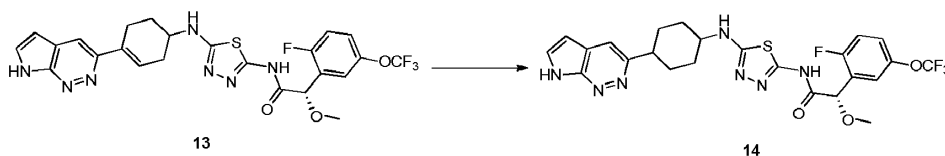
Etapa 8: se disolvieron en DMF (2 mL) el compuesto **13-12** (0,1 g, 0,22 mmoles) y el compuesto **1-7** (59 mg, 0,22 mmoles) y se añadieron sucesivamente T3P (168 mg, 0,26 mmoles, solución al 50% en acetato de etilo) y DIEA (34 mg, 0,26 mmoles). La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto **13-14**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{30}H_{25}F_4N_7O_5S_2$ 704, valor medido 704.

Etapa 9: se añadieron a metanol anhidro (5,00 mL) el compuesto **13-14** (80,0 mg, 0,113 mmoles) e hidróxido de litio (5,4 mg, 0,22 mmoles) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se concentró directamente para obtener el producto bruto del compuesto **8**, que se separó y purificó por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (columna cromatográfica: Boston Green ODS 150×30 mm; 5 µm; fase móvil: [agua (TFA al 0,1%)-ACN]; B (acetonitrilo): 25%-55%, 8 min) para obtener la sal de trifluoroacetato del compuesto **13**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{21}F_4N_7O_3S$ 564, valor medido 564. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,93-2,26 (m, 2 H), 2,36-2,91 (m, 4 H), 3,42 (s, 3 H), 3,67-3,86 (m, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,76 (d, J = 3,26 Hz, 1 H), 7,08-7,15 (m, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 10,85 (s, 1 H), 13,37 (s, 1H). La sal de hidrocloreto del compuesto **13** se sometió a un procesamiento posterior para obtener el compuesto **13**.

Ejemplo 14: Compuesto 14



Ruta sintética:



Etapa 1: se añadió a metanol (3 mL) el compuesto **13** (30,0 mg, 0,053 mmoles), y luego se añadió paladio sobre carbono seco (pureza 10%, 3 mg). La solución de reacción se reemplazó con hidrógeno tres veces y se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo una presión de hidrógeno de 103,4 kPa (15 psi). La solución de reacción se filtró y se concentró.

El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM: MeOH = 10:1) para obtener el compuesto **14**. MS ESI, valor $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}F_4N_7O_3S$ 566, valor medido 566.

Ejemplo experimental 1: Ensayo de actividad de los compuestos en un sistema de reacción de acoplamiento GLS1

Reactivos e instrumentos:

Uso	Nombre	Marca, nº de catálogo
Tampón	Tris-HCl (pH 8,0)	Invitrogen-15568025
	EDTA	Sigma E6758
	K ₂ HPO ₄	Sigma-60353-250G
	BSA	Amresco-0332-100G
	DDT	Sigma-43815
	Triton X-100	Sigma-T9284-500 mL
Experimento bioquímico	NAD ⁺	Sigma-N1636
	L-glutamina	Sigma-49419
	Glutamato deshidrogenasa (GIDH)	Roche-10197734001
	GLS-1, His-tag	BPS (BPS Biociencia)-71102
	Adenosina difosfato	Sigma-01905-250MG-F
	DMSO	Sigma-D2650
Placa de experimentación	Grenier Bio-one microclear 384 pocillos	Grenier-781091
		Grenier-781090
Placa de compuestos ECHO	Placa de polipropileno de 384 pocillos con clasificación Echo de Labcyte	Labcyte-LP0200
		Labcyte-LP05525
Instrumento	Dispensador acústico Labcyte ECHO 550	Labcyte
	Multidrop Combi (thermo)	Thermo
	Cassette dispensador de puntas de plástico estándar (Thermo)	Thermo-24072670
	SpectraMax 340PC	/

5 Preparaciones de reactivos:

Los reactivos de reacción relevantes deben prepararse el día del experimento:

Preparación del tampón de ensayo 1X

La concentración final de cada componente en el tampón experimental final fue Tris-HCl 50 mM pH 8,0, EDTA 0,25 mM, K₂HPO₄ 150 mM, BSA 0,1 mg/mL, DTT 1 mM y Triton X-100 0,01%.

10 Preparación de la solución 2X de componente experimental:

el reactivo se sacó y se puso en hielo para que se fundiera de forma natural para su uso;

el tampón de ensayo 1X se utilizó para preparar la "solución A" en el experimento (la solución A contenía L-glutamina, NAD⁺ y GLDH), y la concentración final de cada componente en el sistema de reacción experimental final fue L-glutamina 4,5 mM, NAD⁺ 2 mM y GLDH 4 U/mL;

15 el tampón de ensayo 1X se usó para preparar la "solución B" en el experimento - solución de enzima 2X (la solución B contenía la enzima GLS1), y la concentración final de GLS1 en el sistema de reacción experimental final fue 2 nM.

Etapas de operación del experimento:

La placa del experimento fue la placa preparada mediante ECHO de Labcyte que contenía el gradiente de concentración del compuesto y la correspondiente solución de DMSO antes del experimento:

- 5 se sacó la placa de experimentación y se añadieron 20 μ L de solución B (una solución de enzima GLS1) a las columnas 2^a y 23^a de la placa de experimentación, y luego se agregaron 20 μ L de tampón de ensayo a las columnas 1^a y 24^a de la placa de experimentación, en donde las columnas 1^a y 24^a se utilizaron como grupos de control del sistema experimental;
la placa se centrifugó a 1000 rpm durante 30 segundos;
la placa se selló y se incubó a 23 °C durante 1 hora;
- 10 después de 1 hora de incubación, se añadieron 20 μ L de solución A a las columnas 1 a 24 de la placa experimental (es decir, adición de muestras a toda la placa);
la placa se centrifugó a 1000 rpm por segundo durante 30 segundos;
la placa experimental se colocó en SpectraMax 340PC y se leyó continuamente durante 20 minutos en el modo dinámico (el intervalo de lectura se fijó en 1 minuto).
- 15 Los resultados de la actividad inhibidora de los compuestos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la actividad inhibitoria de los compuestos sobre la enzima GLS1

Núm. compuesto	IC ₅₀ (μ M) para GLS1
Compuesto 1	0,13159
Compuesto 2	0,09653
Compuesto 3	0,16959
Compuesto 4	4,89696
Compuesto 5 (sal de hidrocloreuro)	0,46890
Compuesto 6 (sal de hidrocloreuro)	1,69324
Compuesto 7 (sal de hidrocloreuro)	0,13320
Compuesto 8 (sal de trifluoroacetato)	0,57678
Compuesto 9 (sal de hidrocloreuro)	0,50163
Compuesto 10 (sal de hidrocloreuro)	1,59079
Compuesto 11 (sal de trifluoroacetato)	0,72024
Compuesto 12 (sal de trifluoroacetato)	4,71123
Compuesto 13 (sal de trifluoroacetato)	0,17976
14	0,75690

Conclusión del experimento:

- 20 Los compuestos diseñados en la presente divulgación muestran una buena actividad inhibidora de la enzima GLS1 y tienen un valor de aplicación potencial en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular.

Ejemplo experimental 2: Evaluación farmacocinética de compuestos

Objetivo: Ensayar la farmacocinética in vivo de los compuestos en ratones

Materiales de experimentación:

Ratones C57BL/6 (hembra, 7-9 semanas de edad, Shanghai SLAC)

Operaciones experimentales: La solución transparente obtenida disolviendo el compuesto de ensayo se administró a ratones hembra C57BL/6 (en ayunas durante la noche, 7-9 semanas de edad) mediante inyección intravenosa en la cola y sonda, respectivamente. Después de la administración del compuesto de ensayo o el compuesto de control, se recogió sangre de la vena mandibular del grupo de inyección intravenosa a las 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas, y del grupo de sonda a las 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas, respectivamente, y se centrifugaron para obtener plasma. Se utilizó el método LC-MS/MS para determinar la concentración de fármaco en sangre y se usó el software farmacocinético WinNonlin™ versión 6.3 para calcular los parámetros farmacocinéticos relevantes mediante el método trapezoidal logarítmico lineal del modelo no compartimental. Los resultados del ensayo se muestran a continuación:

Tabla 3. Resultados del ensayo PK de los compuestos en ratones

Parámetro PK	Compuesto 2	CB-839 (compuesto de control)
$T_{1/2}$ (h)	3,93	4,69
$C_{\text{máx}}$ (nM)	36800	18105
$AUC_{0-\text{inf}}$ (nM.h)	134054	27741
Biodisponibilidad (%)	34,8	27,1

Nota: $T_{1/2}$: vida media; $C_{\text{máx}}$: concentración máxima;

$AUC_{0-\text{inf}}$: el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolada al infinito;

Biodisponibilidad: la extensión en que el fármaco está biodisponible.

Conclusión: los compuestos de la presente divulgación tienen una buena biodisponibilidad oral y una mayor exposición, que son beneficiosas para producir una buena eficacia in vivo.

Ejemplo experimental 3. Estudio farmacodinámico in vivo de un modelo de xenoinjerto subcutáneo en ratón atímico SCID CB-17 de células RPMI-8226 de mieloma humano

Objetivo: La pomalidomida se usa para tratar el mieloma múltiple, y este experimento se usa para estudiar y evaluar la eficacia in vivo del compuesto de ensayo combinado con pomalidomida en el modelo de xenoinjerto subcutáneo en ratón atímico SCID CB-17 de células RPMI-8226 de mieloma humano.

Animales de experimentación: ratones atímicos CB-17 SCID hembra, de 6 a 8 semanas de edad, con un peso corporal de 18 a 22 gramos; Proveedor: Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltd.

Métodos y etapas del experimento:

1.1 Cultivo de células

Se cultivaron células RPMI 8226 de mieloma humano en una monocapa in vitro. Las condiciones de cultivo fueron: medio RPMI 1640 (marca: Gibco -22400089, lote: 1894220) suplementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/mL y estreptomycin 100 µg/mL, a 37 °C y CO₂ al 5%. El tratamiento de digestión convencional con pancreatina-EDTA para el paso se llevó a cabo dos veces por semana. Cuando la confluencia celular alcanzó del 80% al 90%, las células se recolectaron, contaron e inocularon.

1.2 Inoculación de células tumorales (inoculación tumoral)

Se inocularon 0,2 mL (6×10^6 células) de células RPMI 8226 (suplementadas con matrigel en una relación en volumen de 1:1) por vía subcutánea en el dorso derecho de cada ratón. El agrupamiento y la administración se iniciaron cuando el volumen tumoral medio alcanzó los 374 mm³.

1.3 Preparación de la sustancia de ensayo

El compuesto de ensayo (compuesto 2) se formuló en una solución transparente de 10 mg/mL, y el disolvente fue un tampón de ácido cítrico 10 mM que contenía Tween-80 al 0,2% e hidroxipropil-β-ciclodextrina al 25%, pH = 4. Se formuló CB-839 en una solución transparente de 10 mg/mL y el disolvente fue un tampón de ácido cítrico 10 mM que contenía hidroxipropil-β-ciclodextrina al 25%, pH = 2,2. Se formuló pomalidomida (Poma) en una solución transparente de 0,1 mg/mL, y el disolvente fue PEG400 20% + (hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20%) 80%.

1.4 Medición tumoral e índice experimental

El índice experimental fue investigar si el crecimiento del tumor se inhibió, retrasó o curó. El diámetro del tumor se midió dos veces por semana con un pie de rey. La fórmula de cálculo del volumen tumoral fue $V = 0,5a \times b^2$, en donde a y b representan los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

- 5 La eficacia antitumoral del compuesto se evaluó mediante TGI (%) o tasa relativa de proliferación tumoral T/C (%). TGI (%) reflejó la tasa de inhibición del crecimiento tumoral. Cálculo de TGI (%): $TGI (\%) = [1 - (\text{volumen tumoral promedio al final de la administración en un grupo de tratamiento} - \text{volumen tumoral promedio al comienzo de la administración en este grupo de tratamiento}) / (\text{volumen tumoral promedio al final de la administración en el grupo de control con disolvente} - \text{volumen tumoral promedio al comienzo de la administración en el grupo de control con disolvente})] \times 100\%$.

10 Tasa relativa de proliferación tumoral T/C (%): la fórmula de cálculo fue la siguiente: $T/C\% = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : RTV medio del grupo de tratamiento; C_{RTV} : RTV medio del grupo de control negativo). El volumen relativo del tumor (RTV) se calculó de acuerdo con los resultados de la medición del tumor. La fórmula de cálculo fue $RTV = V_t/V_0$, donde V_0 fue el volumen del tumor medido al comienzo de la agrupación y administración (es decir, d_0), y V_t fue el volumen del tumor en el momento de una determinada medición. T_{RTV} y C_{RTV} se obtuvieron a partir de los datos del mismo día.

1.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico incluyó el valor medio y el error estándar (SEM) del volumen del tumor de cada grupo en cada punto de tiempo (consúltese la Tabla 4 para obtener datos específicos). El grupo de tratamiento mostró el mejor efecto del tratamiento el día 14 después de la administración al final del ensayo, por lo que se realizó el análisis estadístico en base a estos datos para evaluar las diferencias entre los grupos. La comparación entre dos grupos se analizó mediante la prueba T, y la comparación entre tres o más grupos se analizó mediante ANOVA de una vía. Si el valor de F era significativamente diferente, se aplicó la prueba de Games-Howell. Si el valor F no era significativamente diferente, se usó la prueba de Dunnett (bilateral) para el análisis. Todo el análisis de datos se realizó con SPSS 17.0. $p < 0,05$ se consideró significativamente diferente.

25 Análisis estadístico de la sinergia: el método para calcular el valor Q (también conocido como método de la fórmula de King) fue el siguiente: $Q = TGIA+B/(TGIA + TGIB - TGIA \times TGIB)$. TGIA, TGIB y TGIA+B fueron las tasas de inhibición tumoral cuando el fármaco A se usó solo, el fármaco B se usó solo y el fármaco A y el fármaco B se usaron en combinación, respectivamente.

1.6 Observación diaria de animales de experimentación

30 En el experimento, se investigó el efecto del compuesto de ensayo sobre el peso del animal. Al mismo tiempo, se controló rutinariamente el comportamiento y las actividades diarias del animal, la ingesta de agua y alimentos (inspección visual), los signos físicos u otras condiciones anormales. El número de muertes de animales y efectos secundarios en cada grupo se registró en función del número de animales en el grupo.

1.7 Resultados del ensayo

35 1.7.1 Peso de los animales

El peso de los animales del experimento se utilizó como índice de referencia para la determinación indirecta de la toxicidad del fármaco. En este modelo, ninguno de los grupos de administración mostró pérdida de peso significativa, morbilidad o muerte. En la Fig. 1 se muestra el efecto de la sustancia de ensayo sobre el peso corporal en el modelo de tumor implantado subcutáneamente en ratón SCID CB-17 hembra de células RPMI-8226 de mieloma humano.

40 1.7.2 Volumen tumoral

Los cambios en el volumen del tumor de cada grupo después de la administración del compuesto 2 en el modelo de tumor implantado subcutáneamente en ratón CB-17 SCID hembra de células RPMI-8226 de mieloma humano se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Evaluación de la eficacia antitumoral del compuesto 2 y de CB-839 combinados con pomalidomida (Poma) en un modelo de tumor de trasplante células RPMI-8226 de mieloma humano (calculada en base al volumen del tumor el día 14 después de la administración)

Grupos	Volumen (mm ³) ^a (Día 14)	RTV tumoral (Día 14)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	Valor p ^c
Blanco (grupo de control de disolvente), PO, BID	2145± 308	6,13 ± 1,13	--	--	--

Tabla 4. Evaluación de la eficacia antitumoral del compuesto 2 y de CB-839 combinados con pomalidomida (Poma) en un modelo de tumor de trasplante células RPMI-8226 de mieloma humano (calculada en base al volumen del tumor el día 14 después de la administración)

Grupos	Volumen (mm ³) ^a (Día 14)	RTV tumoral (Día 14)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	Valor p ^c
Poma (1 mg/kg), PO, QD	1542± 259	4,22 ± 0,50	68,8	34,0	0,465
CB-839/Poma 100 mg/kg (D1-D10) 150 mg/kg (D11-D14)/1 mg/kg, PO, BID/QD	1151± 264	2,89 ± 0,39	47,3	56,2	0,068
Compuesto 2/Poma 100 mg/kg (D1-D10) 150 mg/kg (D11-D14)/1 mg/kg, PO, BID/QD	1062± 166	2,83 ± 0,27	46,3	61,1	0,040

Nota:

"--" sin cálculo; PO: Administración oral; BID: dos veces al día; QD: Una vez al día.

a. Media ± SEM.

b. La inhibición del crecimiento tumoral se calculó mediante T/C y TGI ($TGI (\%) = [1 - (T_{21} - T_0)/(V_{21}-V_0)] \times 100$).

c. El valor de p se calculó en función del volumen del tumor.

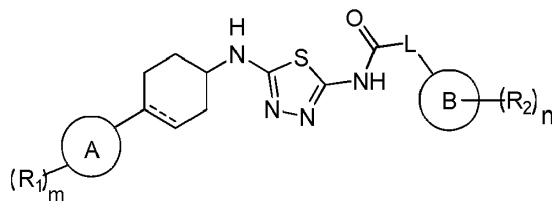
1.8 Conclusión y discusión del ensayo

En el modelo de tumor de trasplante de células RPMI-8226 de mieloma humano, el día 14 después de la administración, el volumen tumoral de los ratones portadores de tumores en el grupo de control con disolvente alcanzó 2145 mm³, mientras que la sustancia de ensayo pomalidomida (Poma), 1 mg/kg, no tuvo un efecto antitumoral significativo en comparación con el grupo de control con disolvente (T/C = 68,8%, TGI = 34,0%, p = 0,465) con un volumen tumoral de 1542 mm³. En comparación con el grupo de control con disolvente, la combinación CB-839/Poma, 100/1 mg/kg no tuvo un efecto antitumoral significativo (T/C = 47,3%, TGI = 56,2%, p = 0,068) con un volumen tumoral de 1151 mm³; en comparación con el grupo de control con disolvente, la combinación compuesto 2/Poma 100/1 mg/kg no tuvo un efecto antitumoral significativo (T/C = 46,3%, TGI = 61,1%, p = 0,040) con un volumen tumoral de 1062 mm³.

Utilizando el método de análisis del valor Q, el valor Q de CB-839/Poma fue inferior a 1,15, lo que indica que no hubo sinergia; utilizando el método de análisis del valor Q, el valor Q de la combinación compuesto 2/Poma fue superior a 1,15, lo que indica que hubo un efecto sinérgico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en donde

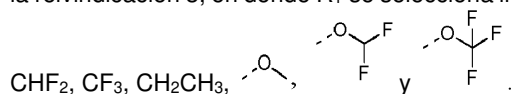
- 5  se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;
- R₁ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y el heteroalquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a;
- R₂ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y el heteroalquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_b;
- 10 L se selecciona de -C(R_c)(R_d)-;
- el anillo A se selecciona de heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- el anillo B se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- m se selecciona de 1, 2 y 3;
- n se selecciona de 1, 2 y 3;
- 15 R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN y COOH;
- R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R;
- R se selecciona de F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH y CH₃;
- 20 los heteroalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros comprenden cada uno independientemente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados independientemente de -NH-, -O-, -S- y N.

2. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 1, en donde R₁ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, y en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a;

- 25 y/o el anillo A se selecciona de piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y 7H-pirrolo[2,3-c]piridazinilo;
- y/o el anillo B se selecciona de fenilo, pirazolilo y piridilo.

3. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 2, en donde R₁ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CH₂CH₃ y , y en donde CH₃, CH₂CH₃ y  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_a.

- 30 4. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 3, en donde R₁ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, CH₃, CH₂F,



5. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₂ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, y en donde el alquilo C₁₋₃ y el alcoxi C₁₋₃ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_b.

6. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 5, en donde R_2 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, CH_3 , CH_2CH_3 y



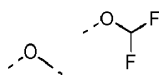
5 y en donde CH_3 , CH_2CH_3 y



están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 R_b ; y/o R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 y



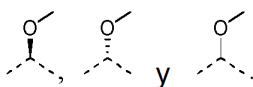
10 7. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 6, en donde R_2 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , y



y



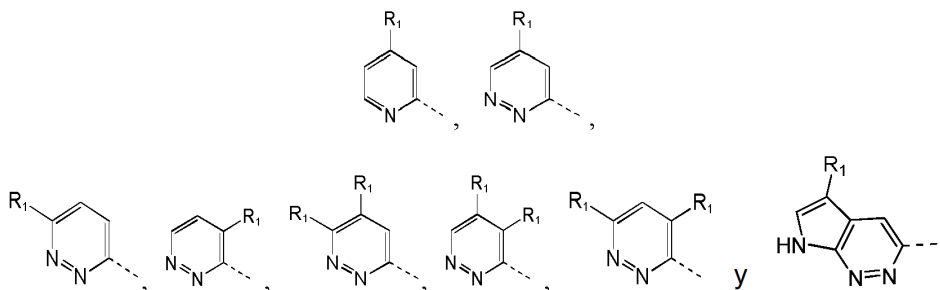
15 8. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 1 o 6, en donde L se selecciona de $-CH_2-$,



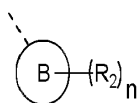
20 9. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 2, en donde el resto



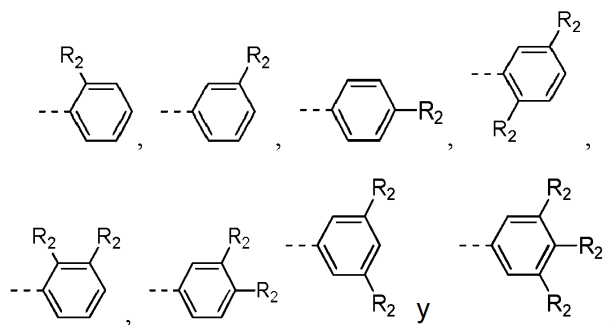
se selecciona de



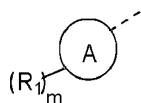
25 y/o el resto



se selecciona de

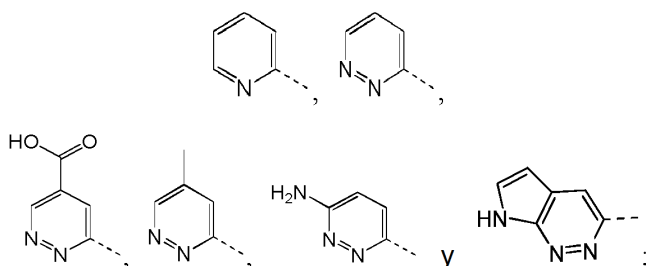


10. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 9, en donde el resto

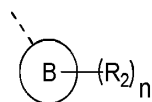


5

se selecciona de

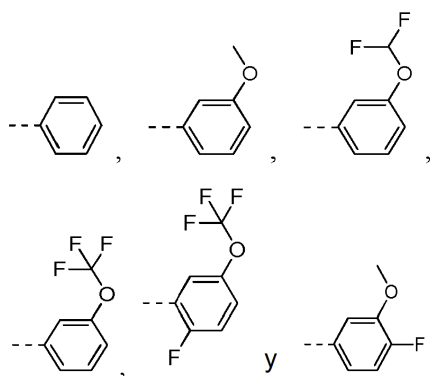


y/o el resto



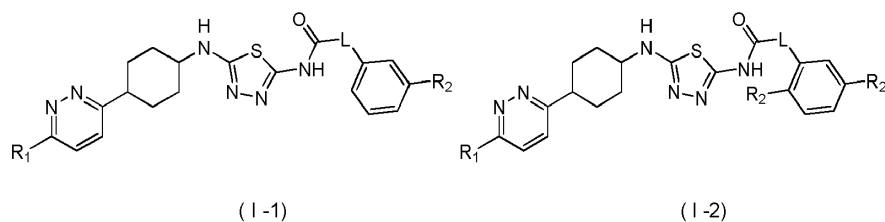
10

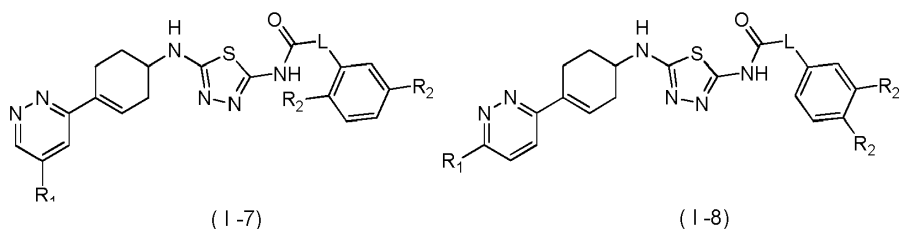
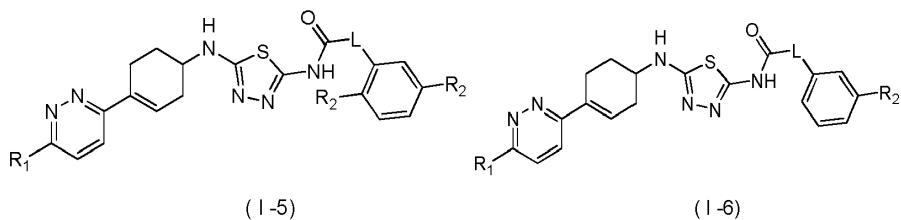
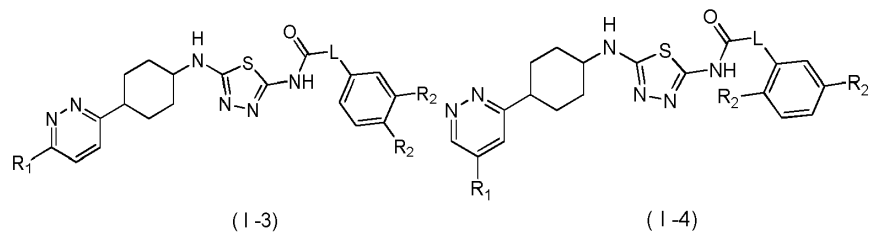
se selecciona de



11. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se selecciona de:

15





5

en donde

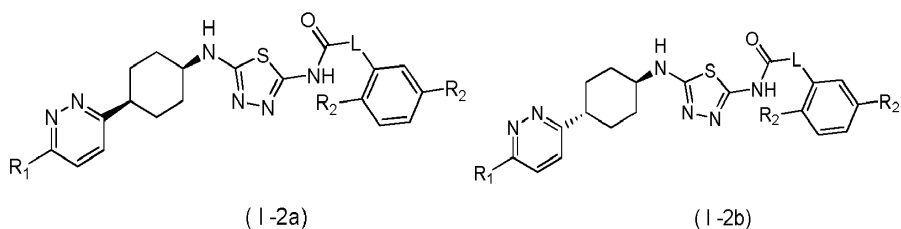
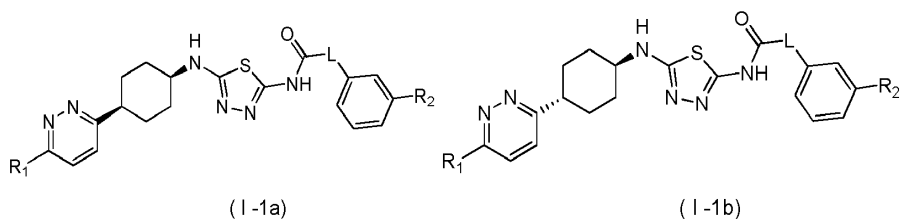
R₁ es como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;

R₂ es como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 7;

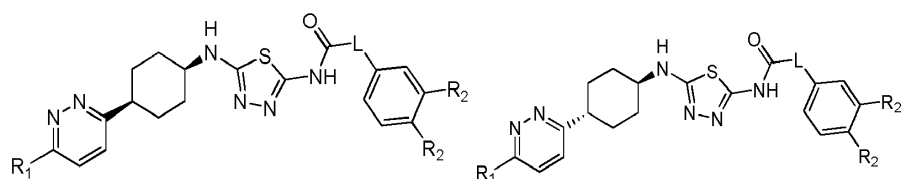
L es como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 y 8;

10 y m y n son como se definieron en la reivindicación 1.

12. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en la reivindicación 11, que se selecciona de:

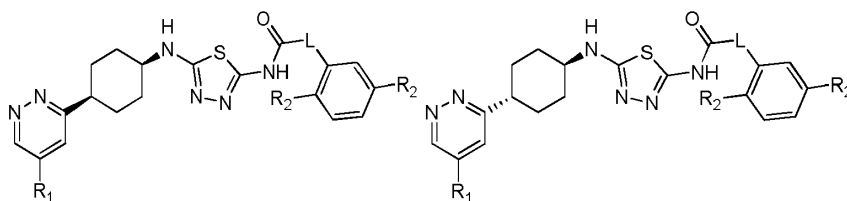


15



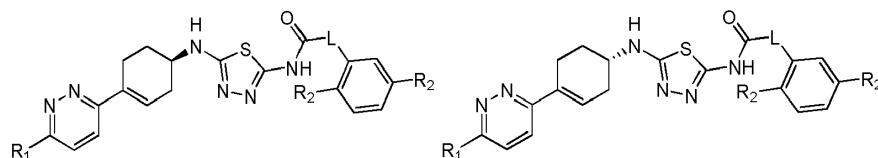
(I-3a)

(I-3b)



(I-4a)

(I-4b)



(I-5a)

(I-5b)

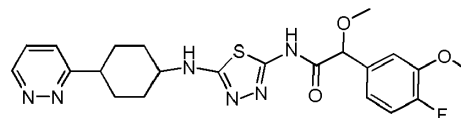
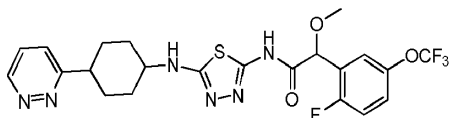
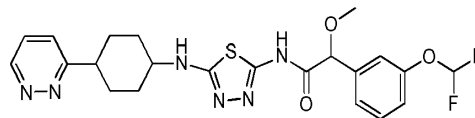
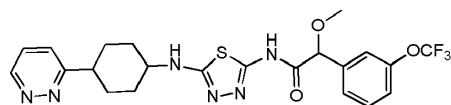
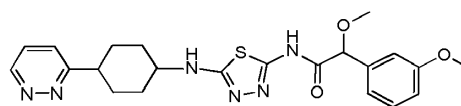
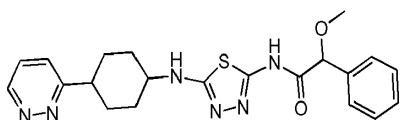
5

en donde

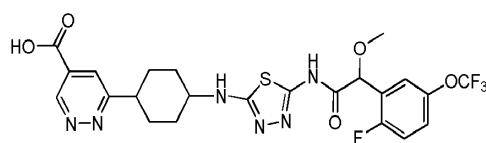
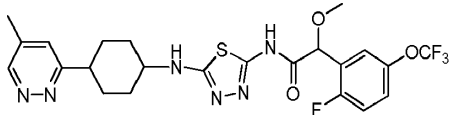
R₁, R₂, L, m y n son como se definieron en la reivindicación 11.

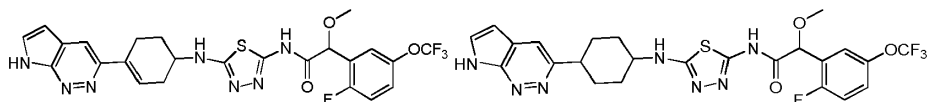
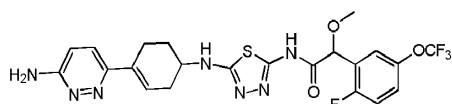
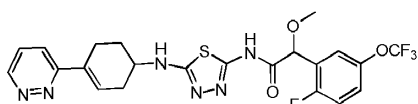
13. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el compuesto se selecciona de:

10

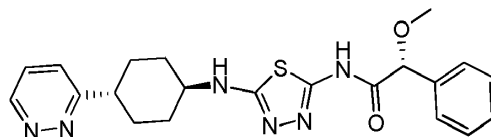
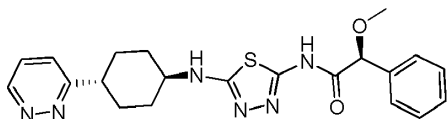
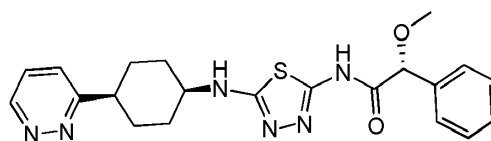
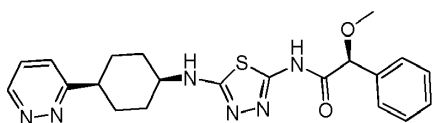


15

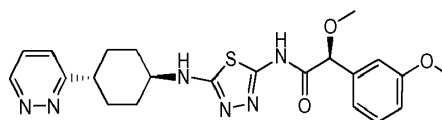
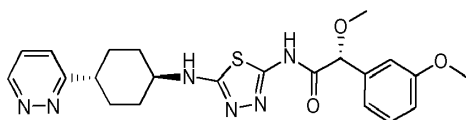
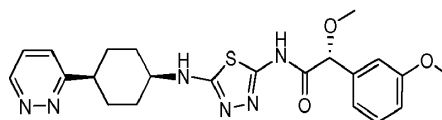
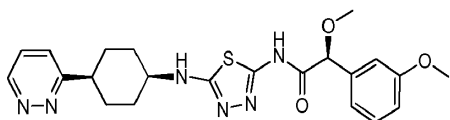




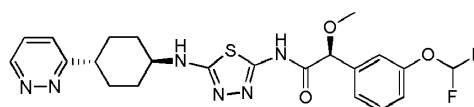
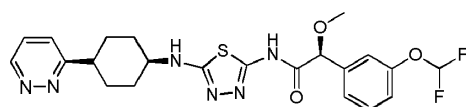
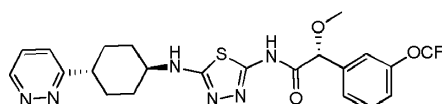
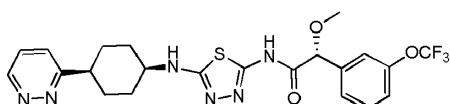
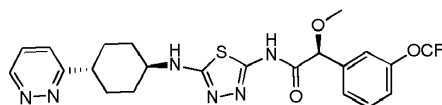
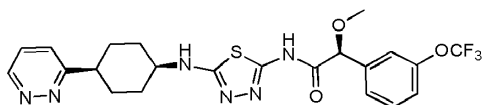
5 14. El compuesto como se definió en la reivindicación 13, que se selecciona de:

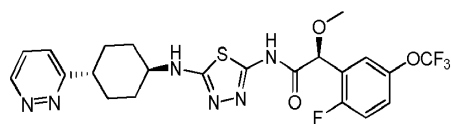
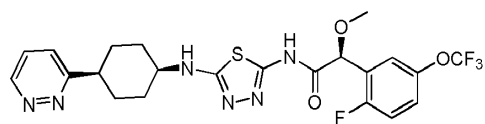
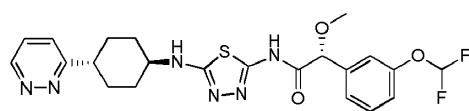
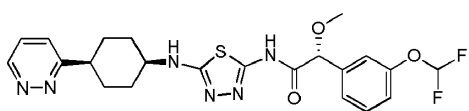


10

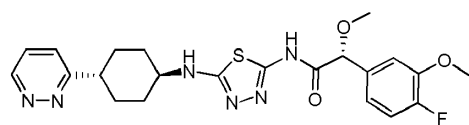
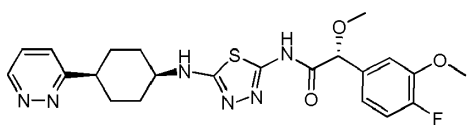
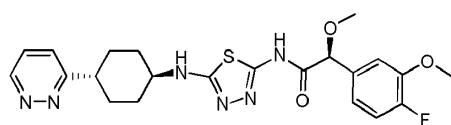
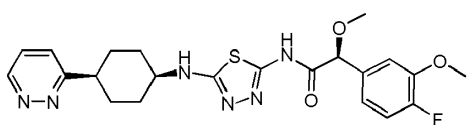
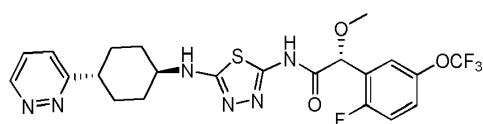
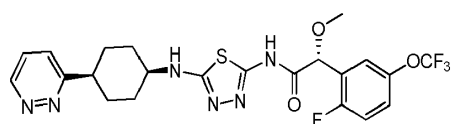


15

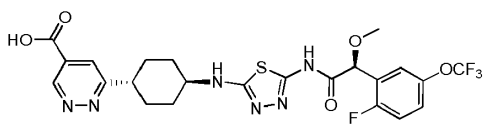
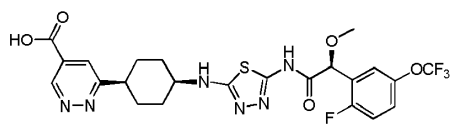
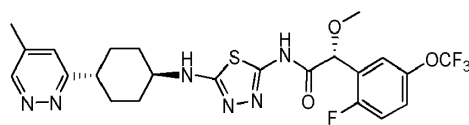
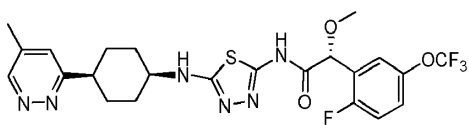
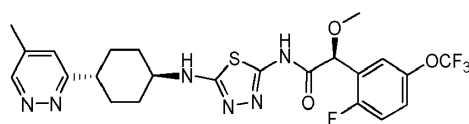
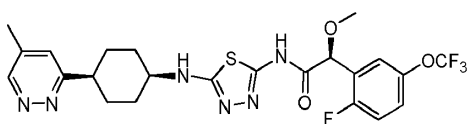




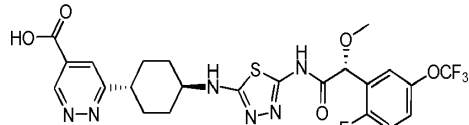
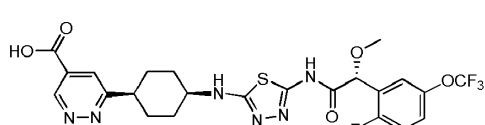
5

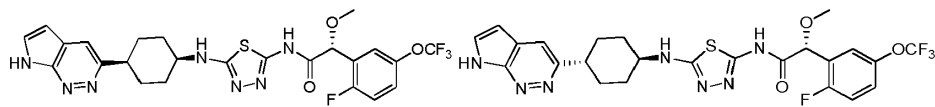
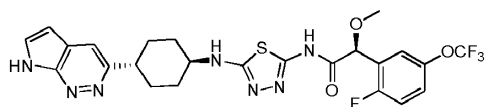
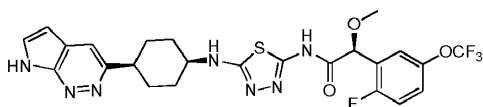
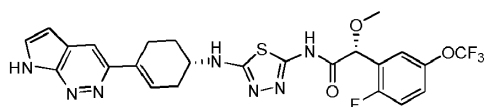
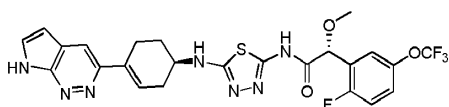
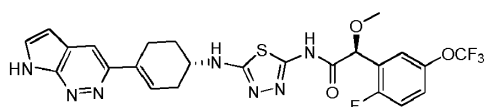
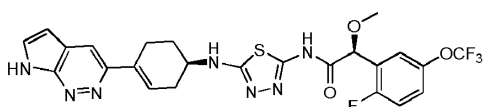
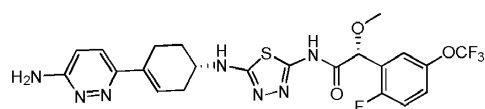
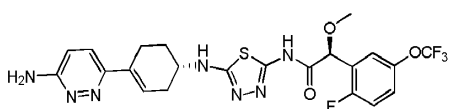
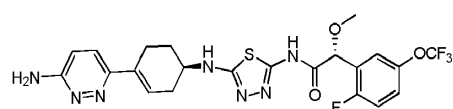
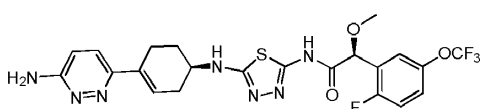
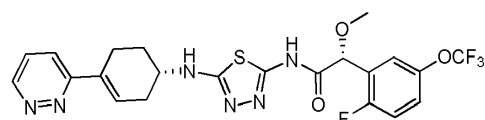
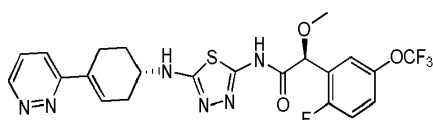
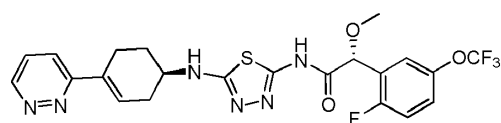
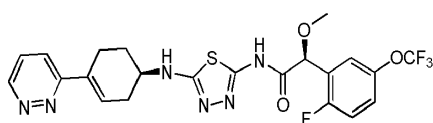


10



15





15. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento del cáncer.

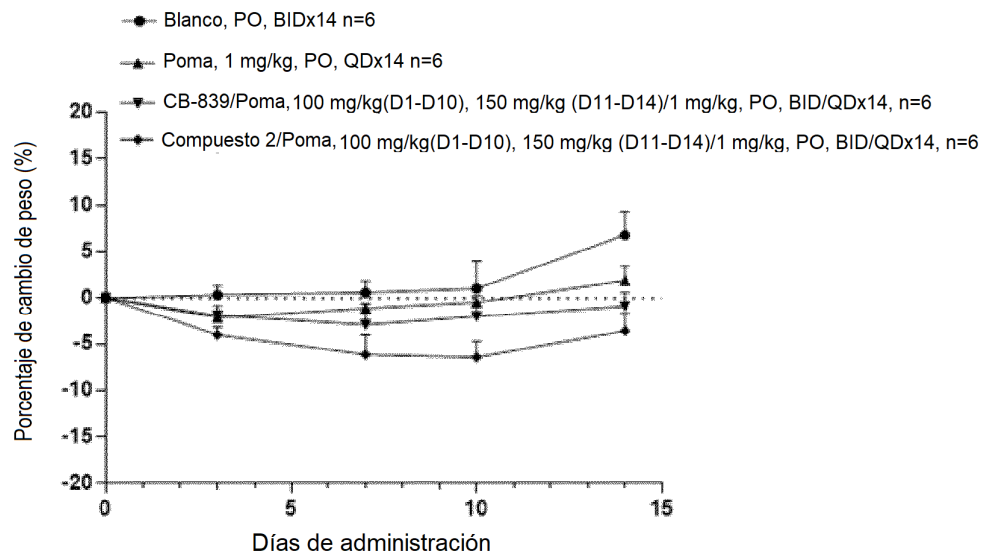


Fig. 1