

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 995 214**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
C07D 263/58	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 277/68	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2020** **PCT/US2020/021491**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2020** **WO20181232**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2020** **E 20766198 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024** **EP 3935050**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos para tratamiento médico**

30 Prioridad:

06.03.2019 US 201962814706 P

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

07.02.2025

73 Titular/es:

C4 THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
490 Arsenal Way, Suite 120
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

NASVESCHUK, CHRISTOPHER, G.;
NORCROSS, ROGER;
DEY, FABIAN;
GOERGLER, ANNICK y
KUSZNIR, ERIC, ANDRE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 995 214 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos para tratamiento médico

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. n.º 62/814.706, presentada el 6 de marzo de 2019.

10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos que se unen a la proteína ligasa E3 ubicuamente expresada cereblon (CRBN), que puede alterar la especificidad por el sustrato del complejo ubiquitina ligasa E3 CRBN, lo que da como resultado la descomposición de las proteínas intrínsecas aguas abajo que median la enfermedad. La presente invención también proporciona compuestos que se pueden usar como intermedios sintéticos en la preparación de compuestos bifuncionales para uso en la degradación de proteínas seleccionadas como dianas. Por tanto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento o profilaxis de la proliferación celular anormal, incluyendo tumores y cáncer.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La degradación de proteínas es un proceso altamente regulado y esencial que mantiene la homeostasis celular. La identificación y eliminación selectivas de proteínas dañadas, mal plegadas o en exceso se logra a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma (UPP). La UPP es primordial para la regulación de casi todos los procesos celulares, incluido el procesamiento de antígenos, la apoptosis, la biogénesis de orgánulos, el ciclo celular, la transcripción y reparación del ADN, la diferenciación y el desarrollo, la respuesta inmune y la inflamación, la degeneración neuronal y muscular, la morfogénesis de redes neuronales, la modulación de los receptores de la superficie celular, los canales iónicos y la ruta secretora, la respuesta al estrés y los moduladores extracelulares, la biogénesis de los ribosomas y la infección viral.

La unión covalente de múltiples moléculas de ubiquitina por una ligasa de ubiquitina E3 a un resto de lisina terminal marca la proteína para la degradación por el proteasoma, en la que la proteína se digiere en pequeños péptidos, y finalmente en sus aminoácidos constituyentes, que sirven como bloques de construcción para nuevas proteínas. La degradación proteasomal defectuosa se ha relacionado con una variedad de trastornos clínicos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, distrofias musculares, la enfermedad cardiovascular, y el cáncer, entre otros.

Cereblon es una proteína que en seres humanos está codificada por el gen CRBN. Los ortólogos de CRBN están altamente conservados desde las plantas hasta los seres humanos, lo que subraya su importancia fisiológica. Cereblon forma parte de un complejo de proteína ligasa de ubiquitina E3 que interactúa con la proteína de unión al ADN dañado 1 (DDB1), formando un complejo de ligasa de ubiquitina E3 con Culina 4 (CUL4A) y la proteína de unión a E2 ROC1 (también conocida como RBX1), en el que funciona como un receptor de sustrato para seleccionar proteínas para la ubiquitinación. A través de un mecanismo que no se ha elucidado completamente, la ubiquitinación con cereblon de proteínas diana da como resultado mayores niveles de factor 8 de crecimiento de fibroblastos (FGF8) y factor 10 de crecimiento de fibroblastos (FGF10). El FGF8 a su vez regula una serie de procesos de desarrollo, tal como la formación de extremidades y de vesículas auditivas. El resultado neto es que este complejo de ubiquitina ligasa E3 es importante para el crecimiento de las extremidades en los embriones. En ausencia de cereblon, DDB1 forma un complejo con DDB2 que funciona como una proteína que se une al daño del ADN.

En una investigación paralela no relacionada, Ito et al. (Science 2010, 327, 1345-1350), titulado "Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity", describieron que el cereblon es una proteína de unión a la talidomida. El estudio reveló que la unión de talidomida y cereblon in vivo puede ser responsable de la teratogenicidad de la talidomida. Después del descubrimiento de que la talidomida causa teratogenicidad a mediados de 1960, se encontró a pesar de ello que el compuesto y ciertas estructuras relacionadas eran útiles como agentes antiinflamatorios, antiangiogénicos y anticancerosos (véase Bartlett et al. (Nat. Rev. Cancer 2004, 4, 314-322), titulado "The Evolution of Thalidomide and Its Imid Derivatives as Anticancer Agents"). La talidomida se ha aprobado para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, incluyendo el mieloma múltiple, y actualmente está bajo investigación para uso en el tratamiento de una variedad de otros tipos de cáncer junto con los derivados estructurales lenalidomida y pomalidomida (véase Martiniani, R. et al. "Biological activity of lenalidomide and its underlying therapeutic effects in multiple myeloma" Adv Hematol, 2012, 2012:842945; y Terpos, E. et al. "Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma" Oncotargets and Therapy, 2013, 6:531).

La descripción de que la talidomida se une a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon condujo a una investigación para estudiar la incorporación de talidomida y ciertos derivados en compuestos para la destrucción dirigida de

proteínas. Celgene ha descrito imidas para usos similares, incluyendo aquellas en las patentes U.S. 6.045.501; 6.315.720; 6.395.754; 6.561.976; 6.561.977; 6.755.784; 6.869.399; 6.908.432; 7.141.018; 7.230.012; 7.820.697; 7.874.984; 7.959.566; 8.204.763; 8.315.886; 8.589.188; 8.626.531; 8.673.939; 8.735.428; 8.741.929; 8.828.427; 9.056.120; 9.101.621; y 9.101.622.

Las solicitudes de patente presentadas por C4 Therapeutics, Inc., que describen compuestos capaces de unirse a una ligasa de ubiquitina E3, incluyen: el documento WO 2019/236483, titulado "Spirocyclic Compounds"; WO 2019/191112 titulado "Cereblon Binders for the Degradation of Ikaros"; WO 2019/099868, titulado "Degradation and Degrons for Targeted Protein Degradation"; WO 2018/237026, titulado "N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation"; WO 2017/197051, titulado "Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"; WO 2017/197055, titulado "Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"; WO 2017/197036, titulado "Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"; WO 2017/197046 20, titulado "C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"; y WO 2017/197056, titulado "Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation."

Las solicitudes de patente presentadas por C4 Therapeutics, Inc., que describen compuestos capaces de unirse a una ligasa de ubiquitina E3 incluyen los documentos WO 2019/121562, titulado "Bifunctional Inhibitors with EGFR having a E3 Ubiquitin Ligase Moiety"; WO 2019/149922, titulado "Compounds Which Cause Degradation of EGFR, for use Against Cancer"; WO 2018/220149 titulado "Compounds"; y WO 2018/115218, titulado "2-Benzopyrazinyl-N-Heteroaryl-2-Phenyl-Acetamide Compounds."

Otras publicaciones de compuestos incluyen: los documentos WO 2011/035124; WO 02/072576; WO 2010/085684; WO 2014/134240; WO 2011/130628; WO 2007/065518; WO 2016/176640; WO 2009/135651; WO 2011/156245; WO 2017/046318; WO 2010/130794; WO 2012/021382; WO 2005/060967; WO 2012/174199; EP385850; WO 2016/176449; WO 2016/040508; WO 00/20358; EP125678; WO 2006/058338; WO 2004/108133; WO 2010/108817; WO 2005/113489; WO 2012/061708; WO 2010/023161; WO 2007/041598; WO 2009/050232; WO 2018/93569; Terefenk et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15(15):3600-03; Smolyar et al. Russian Journal of Organic Chemistry 2011, 47(8):119-3; Jun Yon Choi et al. J. Med. Chem. 2012, 55(13):852-70.

Existe una necesidad de nuevos compuestos, composiciones y usos de los mismos que se unan a la proteína ligasa E3 cereblon para tratar diversas afecciones médicas, en particular la proliferación celular anormal. También existe la necesidad de nuevos compuestos que se puedan usar en la preparación de moléculas bifuncionales que se emplean en la degradación de proteínas implicadas en procesos patológicos.

Documentos citados

El documento WO2018/208123A1 describe un nuevo derivado de piperidin-2,6-diona y su uso.

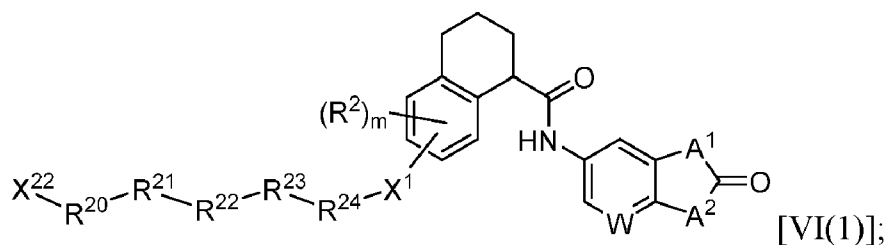
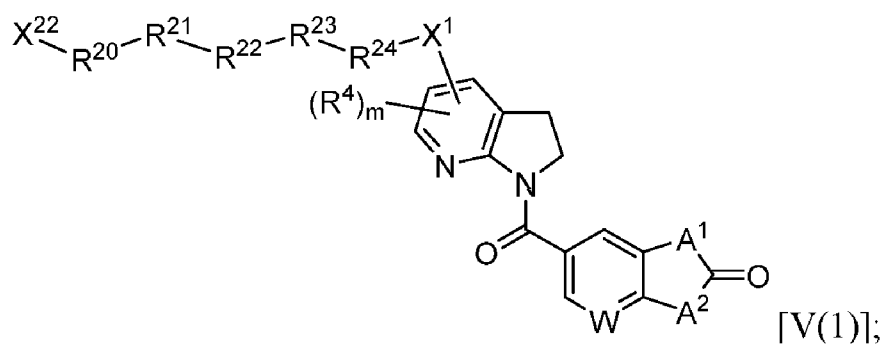
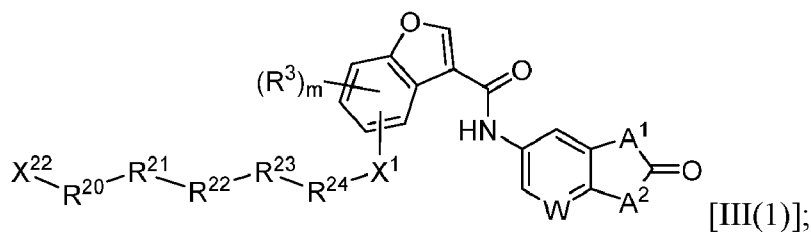
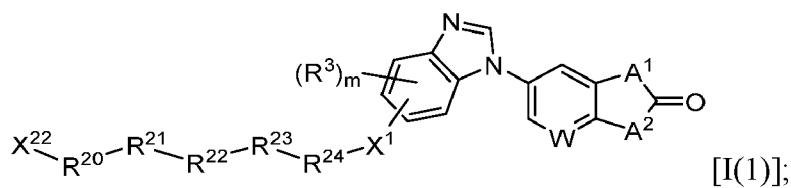
SUMARIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos y sus usos y fabricación que se unen al cereblon y modifican la ubiquitinación de proteínas por una ligasa de ubiquitina E3 que contiene cereblon. En un segundo aspecto, se proporcionan compuestos que contienen un resto químico capaz de unirse a cereblon, que se pueden usar como intermedios sintéticos en la preparación de compuestos bifuncionales que causan la degradación de una proteína seleccionada a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina (UPP).

Los compuestos descritos aquí se pueden administrar a un hospedante, por ejemplo un ser humano, que los necesite, en una cantidad eficaz, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable. Los compuestos se pueden administrar para cualquier indicación terapéutica que pueda tratarse modulando la función o actividad del complejo de proteína ligasa de ubiquitina E3 que contiene cereblon, incluyendo, pero sin limitarse a, el tratamiento de la proliferación celular anormal, tal como cáncer o un tumor, u otros usos conocidos para los ligandos de cereblon talidomida, pomalidomida y lenalidomida. En ciertas realizaciones, los compuestos como se describen aquí pueden modular la actividad natural de cereblon.

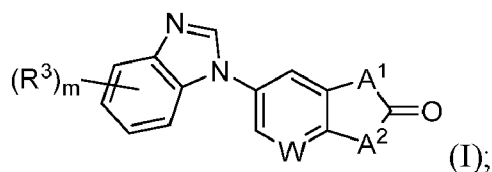
La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas; la materia objeto que no pertenece a las reivindicaciones no es parte de la invención y se conserva sólo como referencia.

La presente invención incluye nuevos compuestos de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1) y Fórmula VI(1):



en las que todas las variables son como se definen en las reivindicaciones adjuntas. La información técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la presente invención, que está definida por las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para situar la presente invención en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

Se proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

A1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CH₂-, -CF₂- y -NH-, y A2 es -CH₂-; o

A1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CH₂-, y -CF₂-, y A2 es -NH-;

W es CH o N;

R3 se selecciona independientemente en cada caso de: $-(CH_2)_0-1-(\text{cicloalquilo C3-7})\text{-arilo}$ sustituido con R10; $-(CH_2)_0-1-(\text{cicloalquilo C3-7})\text{-arilo}$; $-(CH_2)_0-1\text{-arilo}$ sustituido con R10; $-(CH_2)_0-1\text{-arilo}$; $-(CH_2)_0-1\text{-cicloalquilo C3-7}$ sustituido con R10; $-(CH_2)_0-1\text{-cicloalquilo C3-7}$; $-(CH_2)_0-1\text{-heteroarilo}$ sustituido con R9; $-(CH_2)_0-1\text{-heteroarilo}$; $-(CH_2)_0-1\text{-heterocicloalquilo}$; $-C(=O)\text{alquilo C1-6}$; $-(CH_2)_0-2-C(=O)-N(R7, R8)$; $-C(=O)O\text{alquilo C1-6}$; $-\text{alcoxi C1-6}$; $-\text{alquilo C1-6}$; $-\text{OH}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{alquilo C1-6-N(R11)-C(=O)-R12}$; $-\text{CH}_2\text{-O}-(CH_2)_0-1\text{-arilo}$ sustituido con R10; $-\text{CH}_2\text{-O}-(CH_2)_0-1\text{-arilo}$; $-\text{O}-(CH_2)_0-1\text{-arilo}$; $-\text{halógeno}$; $-\text{halógeno-alquilo C1-6}$; $-\text{hidroxi-alquilo C1-6}$; $-\text{hidroxi-alquilo C1-6-arilo}$; $-\text{N(R5, R6)}$; $-\text{NH-C(=O)alquilo C1-6}$; $-\text{NH-C(=O)Oalquilo C1-6}$; y $=\text{O}$, según lo permita la valencia;

m es 0, 1, o 2;

R5 y R6 se seleccionan independientemente en cada caso de H, alquilo C1-6 y fenilo;

o R5 y R6, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo;

R7 y R8 se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C1-6;

o R7 y R8, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo;

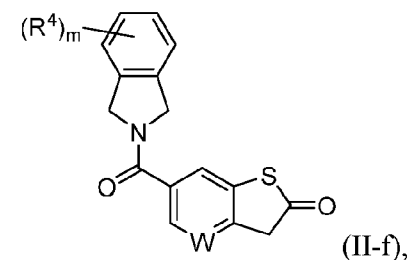
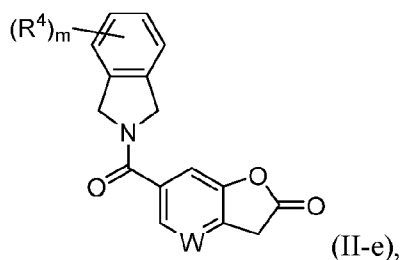
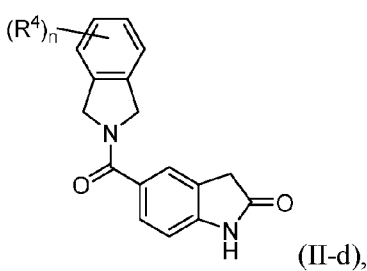
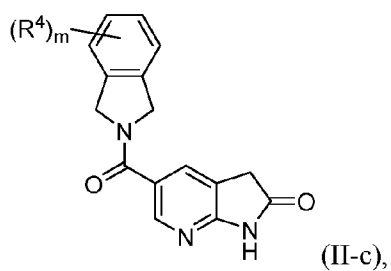
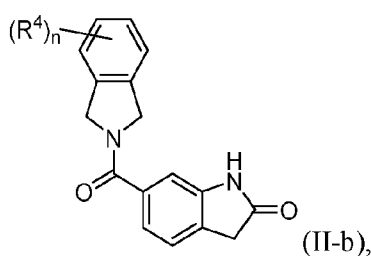
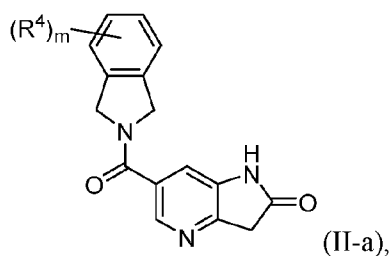
R9 se selecciona independientemente en cada caso de alcoxi C1-6, alquilo C1-6, halógeno, halógeno-alquilo C1-6, heteroarilo y heteroarilo sustituido con alquilo C1-6 o alcoxi C1-6;

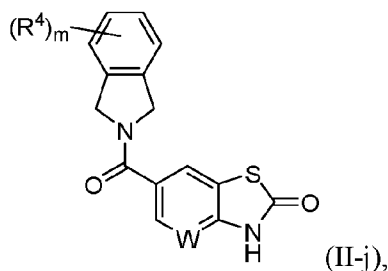
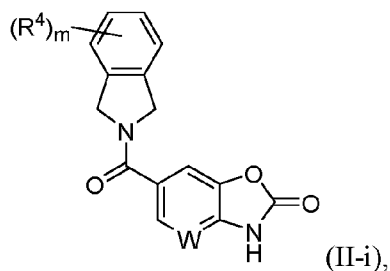
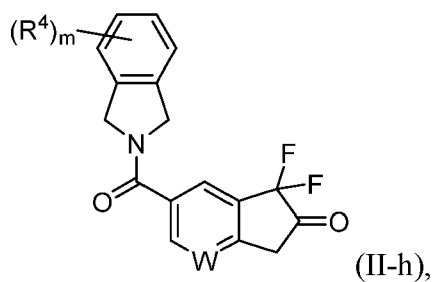
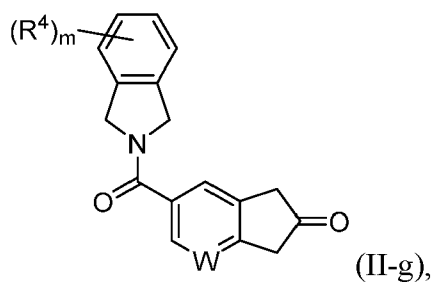
R10 se selecciona independientemente en cada caso de alcoxi C1-6, alquilo C1-6, alquil C1-6-alcoxi C1-6, halógeno, y halógeno-alquilo C1-6;

R11 se selecciona independientemente en cada caso de H y alquilo C1-6; y

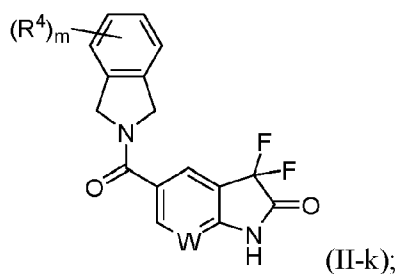
R12 se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-7.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:





5 y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

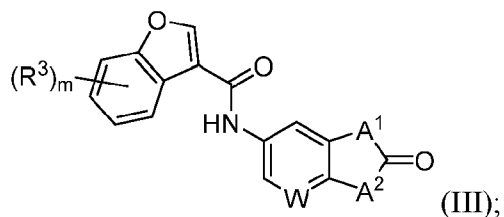
en las que:

R4 se selecciona independientemente en cada caso de: -(CH2)0-1-(cicloalquilo C3-7)-arilo sustituido con R10; -(CH2)0-1-(cicloalquilo C3-7)-arilo; -(CH2)0-1-arilo sustituido con R10; -(CH2)0-1-cicloalquilo C3-7 sustituido con R10; -(CH2)0-1-cicloalquilo C3-7; -(CH2)0-1-heteroarilo sustituido con R9; -(CH2)0-1-heteroarilo; =O, según lo permita la valencia; -C(=O)alquilo C1-6; -C(=O)-N(R7,R8); -C(=O)Oalquilo C1-6; -alcoxi C1-6; -alquilo C1-6; -CH2-O-(CH2)0-1-arilo sustituido con R10; -CH2-O-(CH2)0-1-arilo; -halógeno; -halógeno-alquilo C1-6; -hidroxi-alquilo C1-6; -N(R5,R6); y -NH-C(=O)alquilo C1-6;

n es 1 o 2; y

todas las demás variables son como se definen aquí.

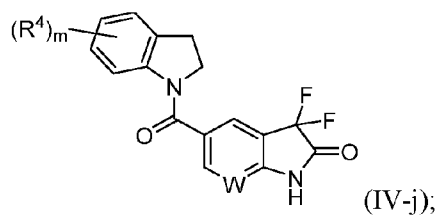
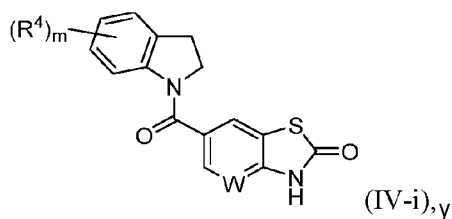
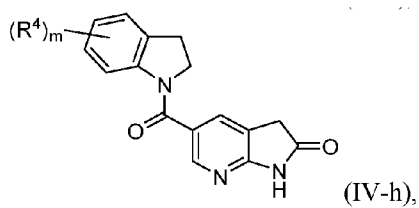
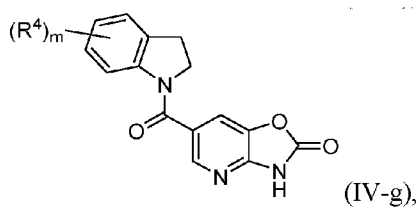
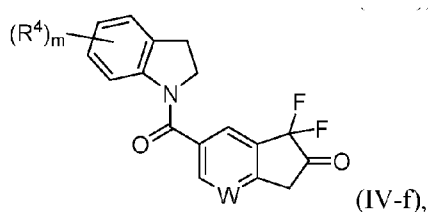
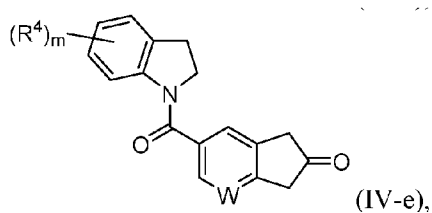
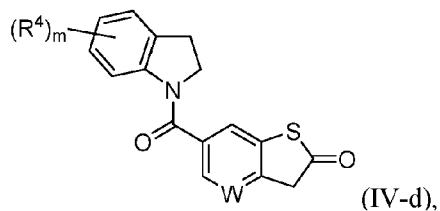
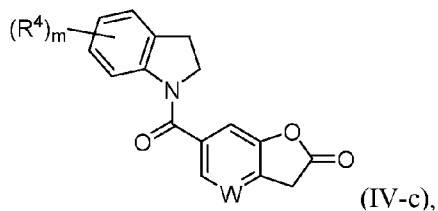
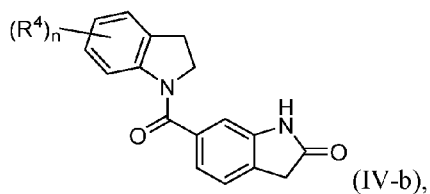
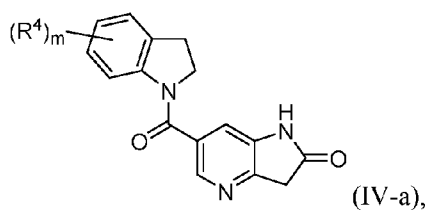
Se proporciona un compuesto de Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que todas las variables son como se definen aquí.

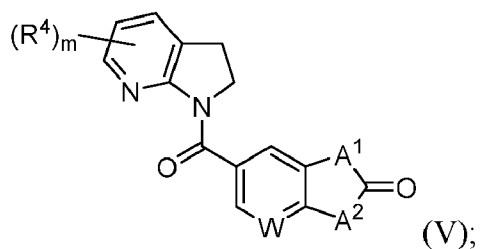
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que todas las variables son como se definen aquí.

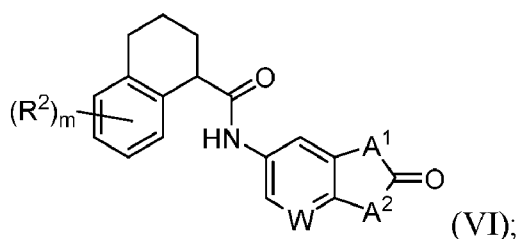
Se proporciona un compuesto de Fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que todas las variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de Fórmula VI:



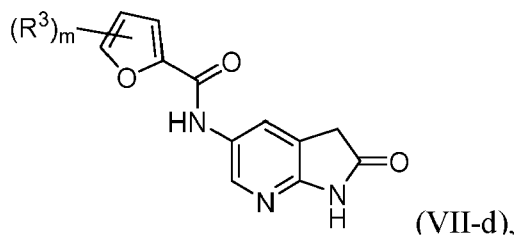
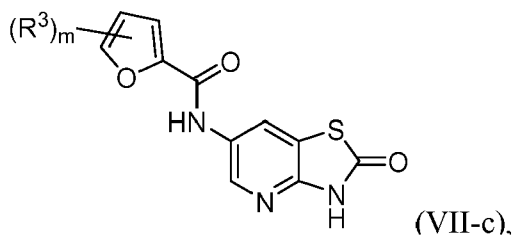
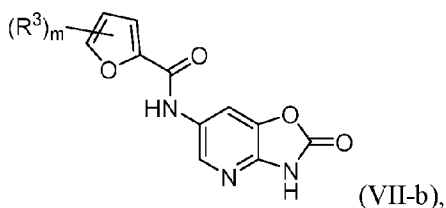
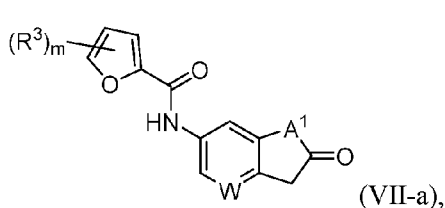
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que:

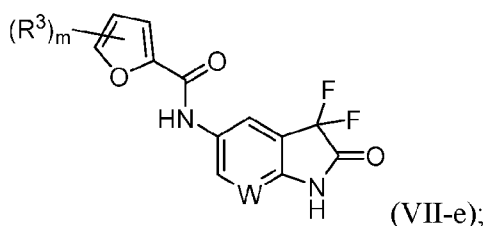
R2 se selecciona independientemente en cada caso de: -(CH2)0-1-(cicloalquilo C3-7)-arilo sustituido con R10; -(CH2)0-1-(cicloalquilo C3-7)-arilo; -(CH2)0-1-arilo sustituido con R10; -(CH2)0-1-arilo; -(CH2)0-1-cicloalquilo C3-7 sustituido con R10; -(CH2)0-1-cicloalquilo C3-7; -(CH2)0-1-heteroarilo sustituido con R9; -(CH2)0-1-heteroarilo; -C(=O)alquilo C1-6; -C(=O)-N(R7,R8); -C(=O)Oalquilo C1-6; -alcoxi C1-6; -alquilo C1-6; -CH2-O-(CH2)0-1-arilo sustituido con R10; -CH2-O-(CH2)0-1-arilo; -O-(CH2)0-1-arilo; -halógeno; -halógeno-alquilo C1-6; -hidroxi-alquilo C1-6; -N(R5,R6); -NO2; -NH-C(=O)alquilo C1-6; y -SO2-N(R5,R6); y

15 todas las demás variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



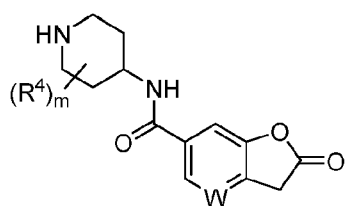
y



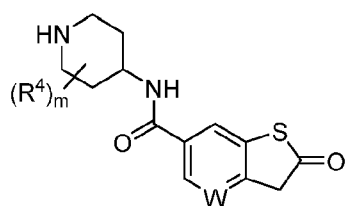
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que todas las variables son como se definen aquí.

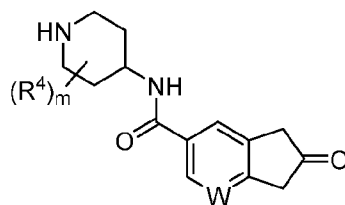
30 Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



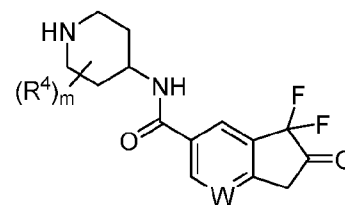
(VIII-a),



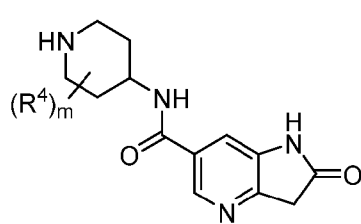
(VIII-b),



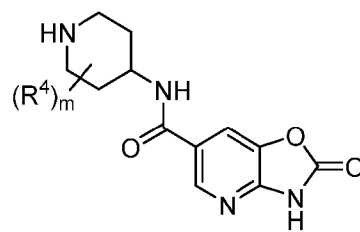
(VIII-c),



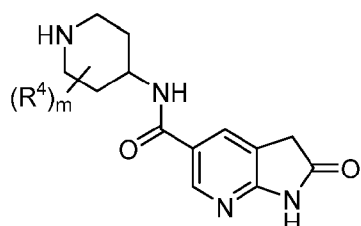
(VIII-d),



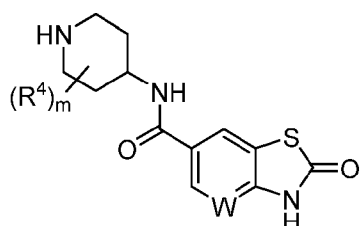
(VIII-e),



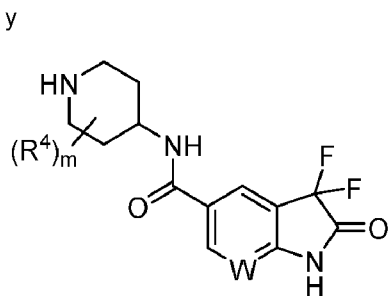
(VIII-f),



(VIII-g),



(VIII-h),

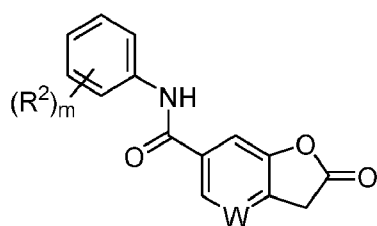


(VIII-i);

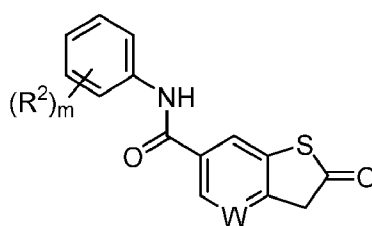
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que todas las variables son como se definen aquí.

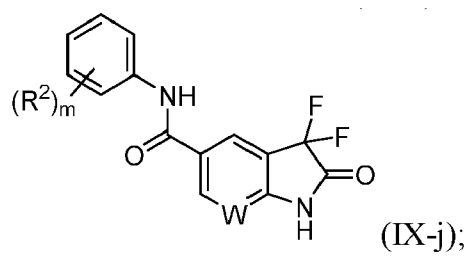
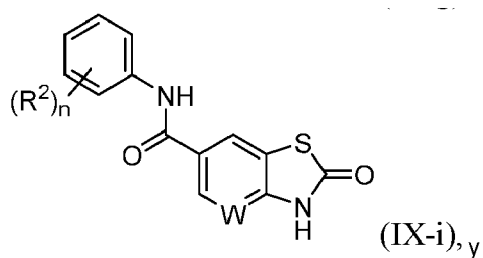
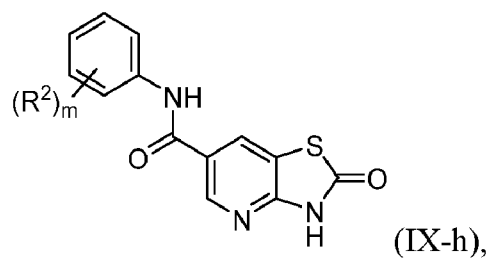
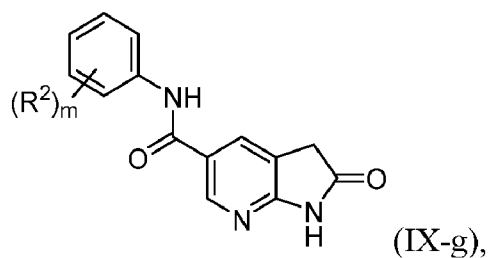
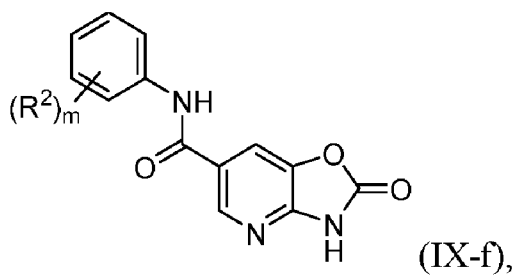
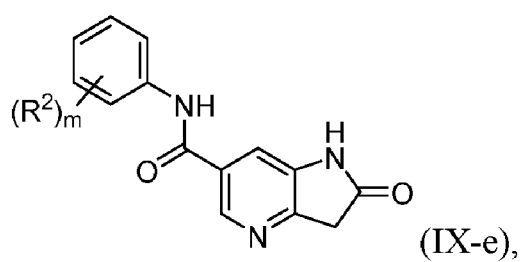
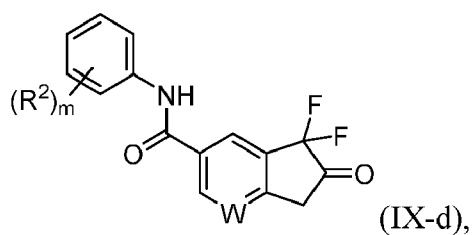
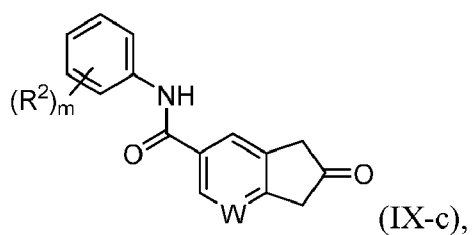
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



(IX-a),



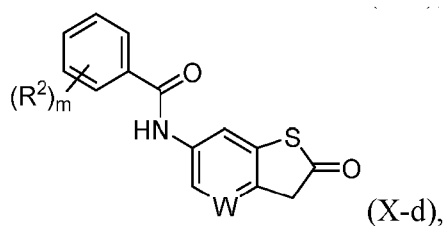
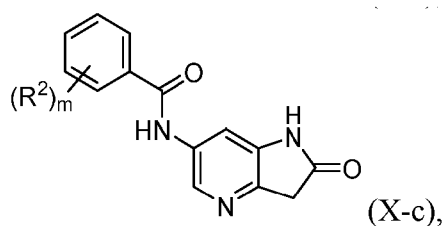
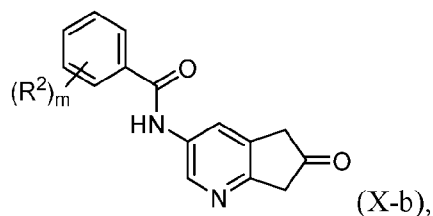
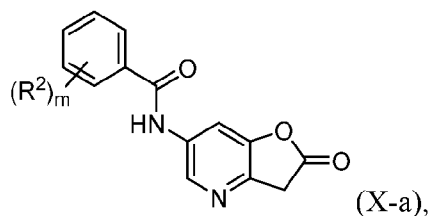
(IX-b),

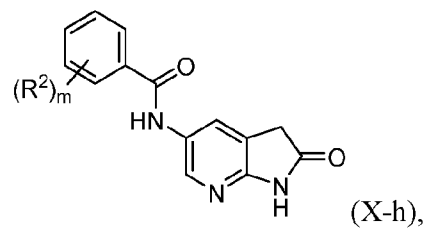
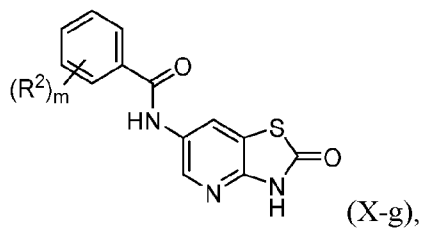
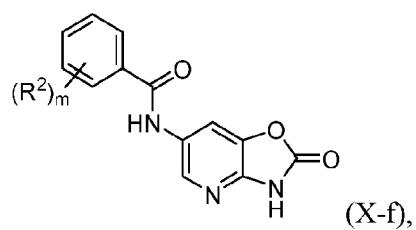
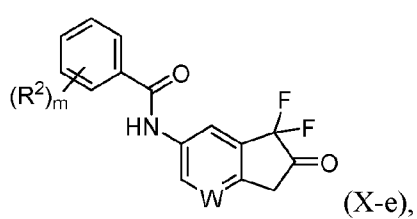


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

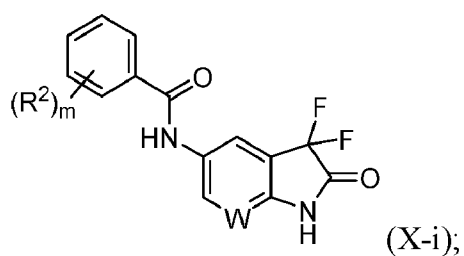
en las que todas las variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:





5 y

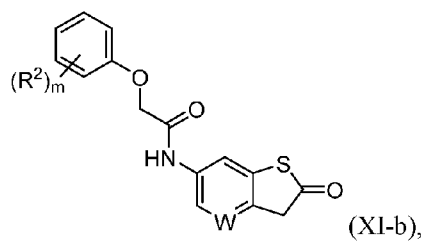
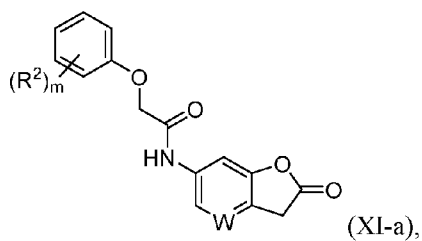


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

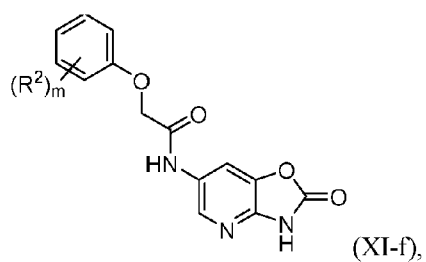
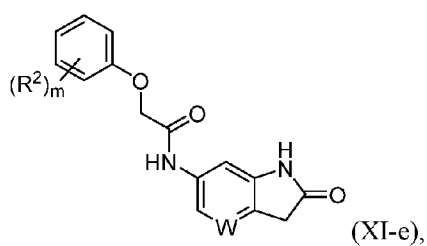
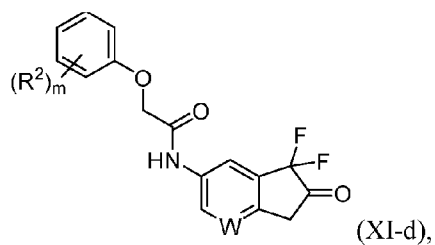
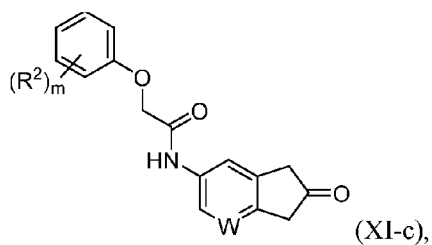
10

en las que todas las variables son como se definen aquí.

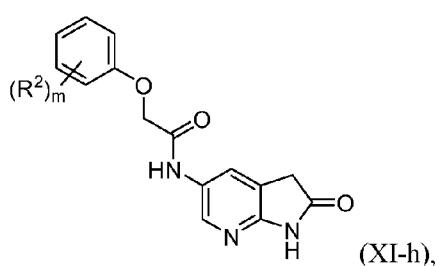
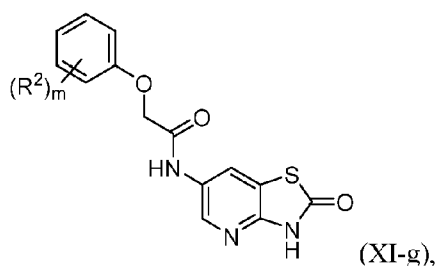
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



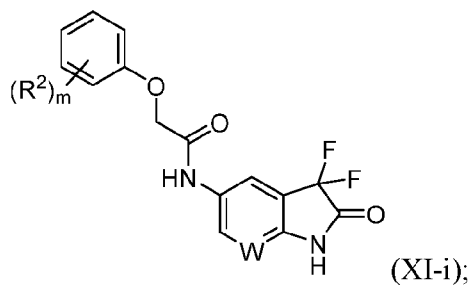
15



20



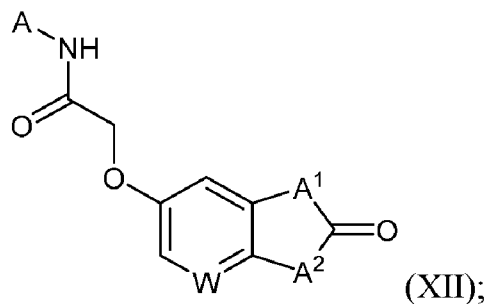
y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que todas las variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de Fórmula XII:



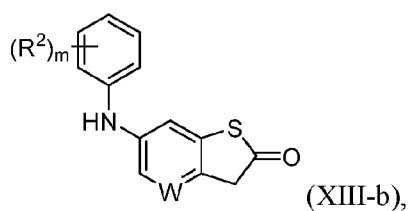
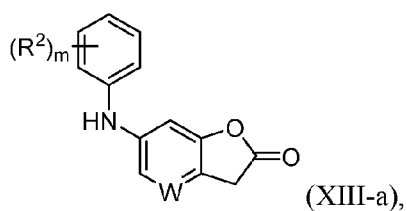
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

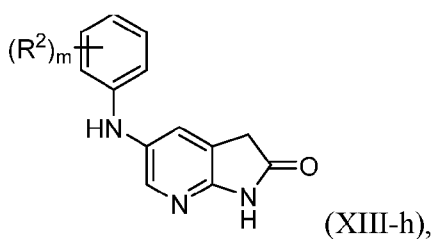
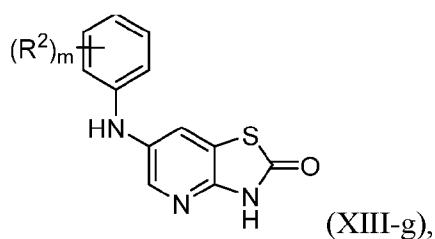
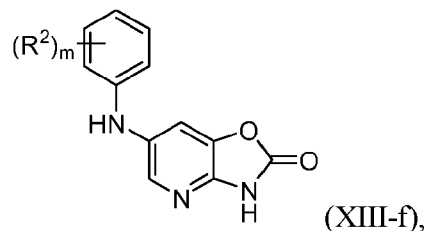
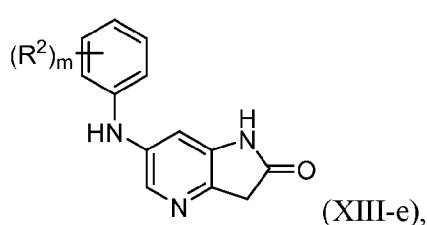
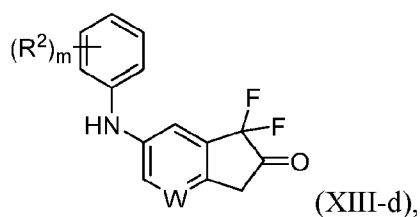
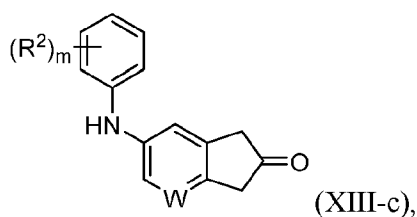
en la que:

A se selecciona de: arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R2; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R3; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R4; -NH-C(=O)-alquilo C1-6; y cicloalquilo; y

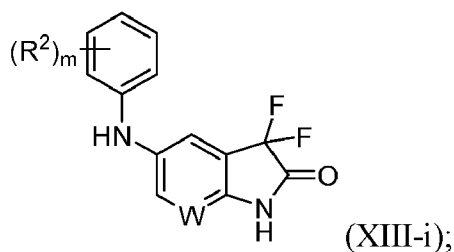
todas las demás variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:





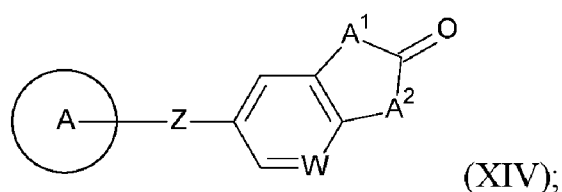
y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que todas las variables son como se definen aquí.

- Se proporciona el uso de un compuesto para el tratamiento de una afección terapéutica que puede tratarse modulando la función o actividad del complejo proteico de ligasa de ubiquitina E3 que contiene cereblon, de Fórmula XIV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que Z se selecciona de: un enlace covalente; carbonilo; $-(CH_2)_0-2-NR_1-(CH_2)_0-2-$; $-(NR_1)_0-1-C(=O)-$; $-(NR_1)_0-1-$; $-(NR_1)_0-1-C(=O)-(CH_2)_1-3-$; $-O-(CH_2)_0-2-C(=O)-NR_1-$; $-(CH_2)_1-3-$; $-(CH_2)_1-3-$; $-(CH_2)_0-2-O-(CH_2)_0-2-$; y $-(NR_1)_0-1-SO_2-(NR_1)_0-1-$; o

en una realización alternativa, Z se selecciona de alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, arilenos, heteroarilenos, heterociclos, o carbociclos;

cada aparición de R₁ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆; y

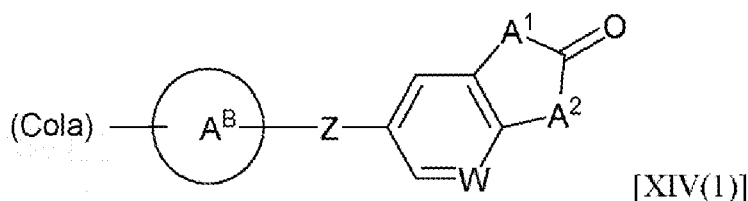
todas las demás variables son como se definen aquí.

Los compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas Xa a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, y Fórmula XIV pueden activar, disminuir o cambiar la actividad natural de cereblon. Estos compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, y Fórmula XIV son útiles como agentes terapéuticos cuando se administran en una cantidad eficaz a un hospedante, típicamente un ser humano, para el tratamiento de un trastorno médico que incluye, pero no se limita a, proliferación celular anormal, incluyendo un tumor o cáncer, o un trastorno mieloproliferativo o linfoproliferativo tal como linfomas de células B o T, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de Wiskott-Aldrich, o un trastorno linfoproliferativo postrasplante; un trastorno inmune, incluyendo un trastorno autoinmune tal como enfermedad de Addison, celiaquía, dermatomiositis, enfermedad de Graves, tiroiditis, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, artritis reactiva, lupus o diabetes tipo I; una enfermedad de disfunción cardiológica, incluyendo hipercolesterolemia; una enfermedad infecciosa, incluyendo infecciones virales o bacterianas; afecciones inflamatorias, incluyendo asma, úlceras pépticas crónicas, tuberculosis, artritis reumatoide, periodontitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, o hepatitis; o cualquier trastorno que pueda ser tratado con talidomida, pomalidomida o lenalidomida.

Se proporciona la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, o Fórmula XIV para tratar un paciente, por ejemplo un ser humano, que tiene una enfermedad infecciosa, en la que la terapia actúa mediante la unión a cereblon o su ligasa de ubiquitina E3, o actúa a través de un mecanismo independiente, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo. El estado o condición de la enfermedad puede ser causado por un agente microbiano u otro agente exógeno tal como un virus (como ejemplos no limitativos, VIH, VHB, VHC, VHS, VPH, VSR, VCM, Ébola, Flavivirus, Pestivirus, Rotavirus, Gripe, Coronavirus, VEB, neumonía viral, virus multirresistentes, gripe aviar, virus de ARN, virus de ADN, adenovirus, poxvirus, Picornavirus, Togavirus, Ortomixovirus, Retrovirus o Hepadovirus), bacterias (que incluyen, pero no se limitan a, Gram-negativas, Gram-positivas, Atípicas, Staphylococcus, Streptococcus, E. Coli, Salmonella, Helicobacter pylori, meningitis, gonorrea, Chlamydiaceae, Mycoplasmataceae, etc.), hongos, protozoos, helmintos, gusanos, priones, parásitos, u otro microbio.

Los compuestos descritos se pueden usar como intermedios sintéticos en la preparación de compuestos bifuncionales que provocan la degradación de una proteína seleccionada a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina (UPP). Estos compuestos contienen un grupo funcional que puede reaccionar con un segundo compuesto, en el que el segundo compuesto es capaz de unirse a una proteína de interés seleccionada, para crear un compuesto bifuncional como se describió anteriormente que puede causar la degradación de la proteína seleccionada a través de la UPP.

De este modo, se proporcionan compuestos de Fórmula XIV(1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se pueden usar en la preparación de compuestos bifuncionales que provocan la degradación de una proteína seleccionada a través de la UPP:



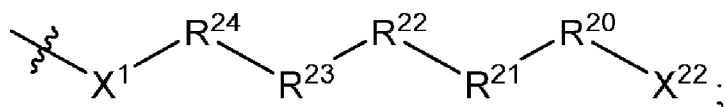
en la que:

AB se selecciona de: arileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R₂; heteroarileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R₃; heterocicloalquileo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R₄; -NH-C(=O)-alquileo C1-6-, y cicloalquileo;

"Cola" es un resto químico que contiene un grupo funcional reactivo que se puede unir covalentemente a un resto de unión a proteína para producir un degradador de proteína seleccionada como diana, o

"Cola" es un resto químico que se puede usar para modificar las propiedades del compuesto, tales como hidrofobia, hidrofilia, solubilidad, administración del fármaco, farmacocinética, u otras propiedades tales como carga, polaridad o ajuste dentro del bolsillo activo;

en una realización, "Cola" es



X1 se selecciona de enlace, NR34, CH2, CHR34, C(R34)2, O, y S;

X22 es un grupo funcional que se puede usar como un grupo enlazante a un resto de unión a proteína; o X22 es un grupo que cubre la valencia y no es típicamente un grupo enlazante; ejemplos representativos de X22 incluyen, pero no se limitan a, halo, -NH2, -NHR34, -N(R34)2, hidroxilo, tiol, -B(OH)2, -Sn(R36)3, -Si(R36)3, -OS(O)2alquilo, -OS(O)2haloalquilo, alqueno, alquinilo, etinilo, etenilo, -C(O)H, -NR34C(O)alqueno, -NR34C(O)alquino, ciano, -SC(O)alquilo, OC(O)alquilo, heterociclo, -C(O)OH, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, alifático, heteroalifático, y carbocíclico;

R34 y R34' se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, alquilo C1-C6 (por ejemplo metilo, etilo, ciclopropilo, o alquilo C1-C3), haloalquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterociclo C3-C6, arilo, heteroarilo, -(CO)R36, -(CS)R36, -(C=NH)R36, -(SO)R36, y -(SO2)R36;

R36 se selecciona independientemente en cada caso de hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterociclo C3-C6, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C1-C6, tio, tioalquilo C1-C6, -NH2, -NH(alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, heterociclo C3-C7, arilo, o heteroarilo), y -N(independientemente alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, heterociclo C3-C7, arilo, o heteroarilo)2;

R20, R21, R22, R23, y R24 son independientemente un grupo enlazante divalente o multivalente, incluyendo, pero sin limitarse a, un enlace covalente, alquilo, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, -C(S)-, -SO2-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(alquilo)C(O)-, -C(O)N(alquilo)-, -O-, -S-, -NH-, -N(alquilo)-, -CH(-O-R26)-, -CH(-NR34R34')-, -C(-O-R26)alquilo-, -C(-NR34R34')alquilo-, -C(R40R40)-, -alquilo(R27)-alquilo(R28)-, -C(R27R28)-, -P(O)(OR26)O-, -P(O)(OR26)-, -NR34C(O)NR34'-, alqueno, haloalquilo, alcoxi, alquinoheteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, alifático, heteroalifático, heteroarilo, ácido láctico, ácido glicólico, carbociclo, -(etilenglicol)1-6-, -(ácido láctico-co-glicólico)1-6-, -(propilenglicol)1-6-, -O-(CH2)1-12-O-, -NH-(CH2)1-12-NH-, -NH-(CH2)1-12-O-, -O-(CH2)1-12-NH-, -S-(CH2)1-12-O-, -O-(CH2)1-12-S-, -S-(CH2)1-12-S-, -S-(CH2)1-12-NH-, y -NH-(CH2)1-12-S-, en los que el 1-6 puede ser independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en los que el 1-12 puede ser independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, y en los que uno o más de los grupos CH2 o NH se pueden modificar mediante sustitución de un H por un metilo, etilo, ciclopropilo, F (si está en carbono), etc., como se describe aquí, y opcionalmente, un heteroátomo, grupo heteroalquilo, arilo, heteroarilo o cicloalifático está intercalado en la cadena. Ciertos ejemplos no limitativos incluyen -O-CH(CH3)-CH(CH3)CH-O-, -O-CH2-CH(CH3)CH-O-, -O-CH(CH3)-CH2CH-O-, etc.

cada uno de los cuales R20, R21, R22, R23, y R24 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R101, o alternativamente como se describe en la sección de Definiciones; en la que al menos uno de R20, R21, R22, R23, y R24 no es un enlace;

R101 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, CN, -COOalquilo, COOH, NO2, F, Cl, Br, I, CF3, NH2, NHalquilo, N(alquilo)2, alifático, y heteroalifático;

R26 se selecciona de hidrógeno, alquilo, silano, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino; arilo, heteroarilo, heterocíclico, alifático y heteroalifático;

R27 y R28 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amina, o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C(O), C(S), C=CH2, un espirocarbociclo de C3-C6, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, o forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

R40 se selecciona en cada caso de: hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -NH(alifático, incluido alquilo), -N(alifático, incluido alquilo)2, -NHSO2(alifático, incluido alquilo), -N(alifático, incluido alquilo)SO2alquilo, -NHSO2(arilo, heteroarilo o heterocíclico), -N(alquilo)SO2(arilo, heteroarilo o heterocíclico), -NHSO2alqueno, -N(alquilo)SO2alqueno, -NHSO2alquinilo, -N(alquilo)SO2alquinilo, haloalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocíclico, y carbocíclico; y

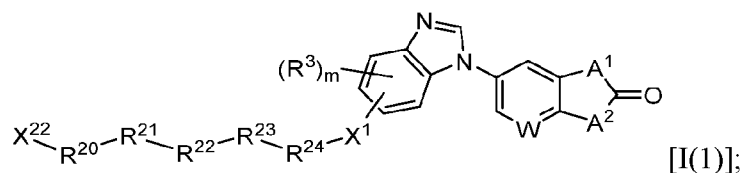
todas las demás variables son como se definen aquí.

Se proporcionan compuestos que comprenden los compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, y Fórmulas XIII-a a XIII-l, en los que uno de los hidrógenos

libres en la molécula se ha reemplazado por un grupo "Cola" como se define aquí. Por lo tanto, también se proporcionan nuevos compuestos de Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), y Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i.

5

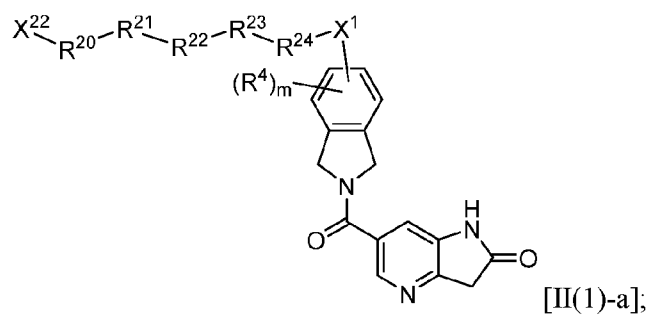
En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I(1)



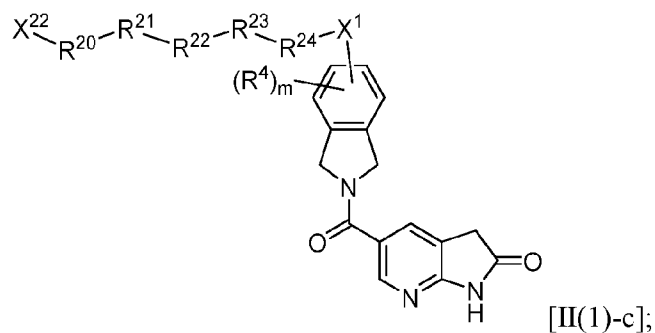
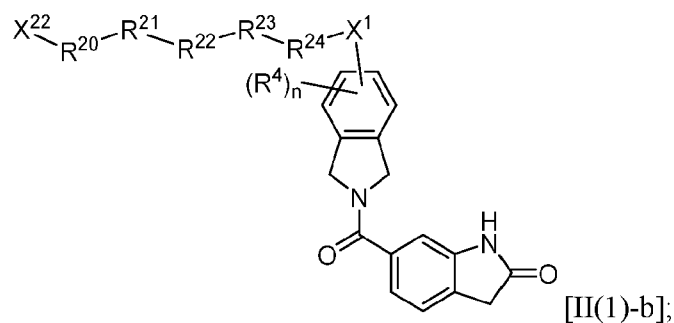
10

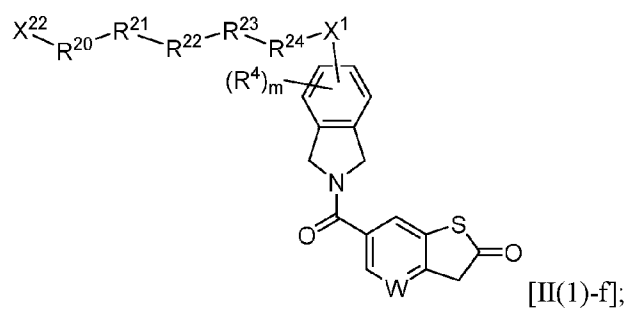
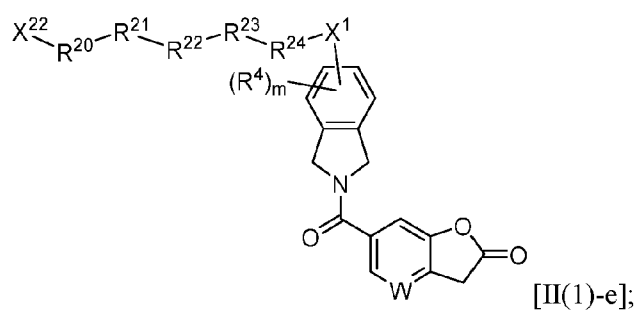
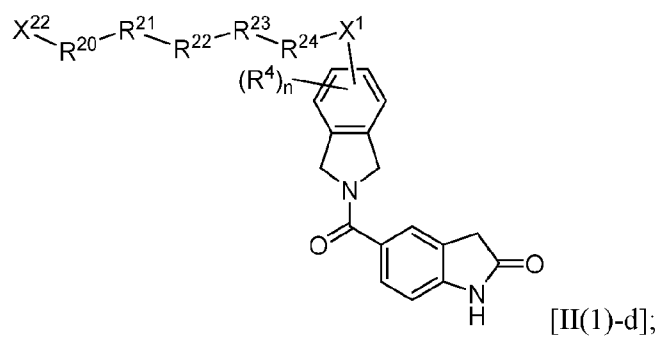
en la que todas las variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

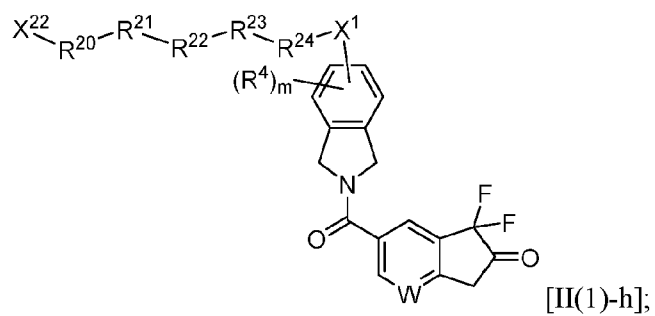
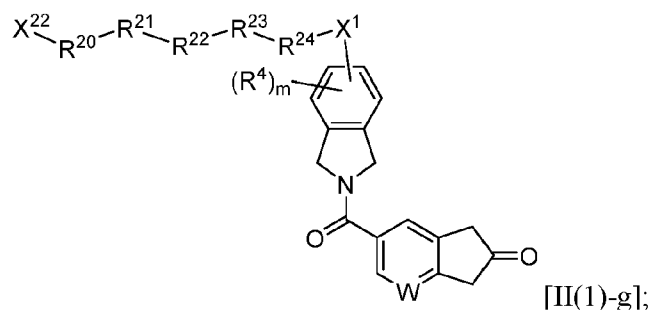


15

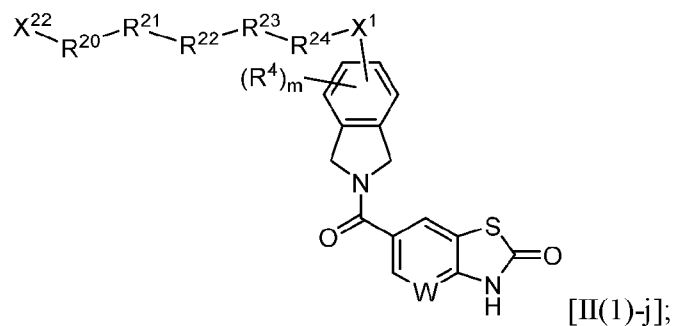
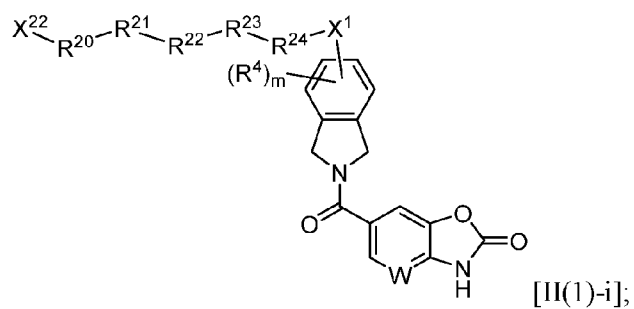




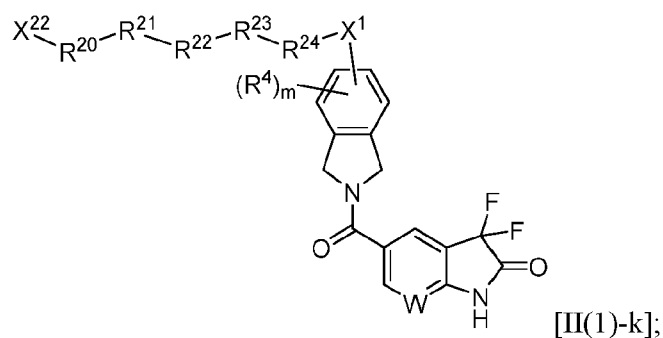
5



10



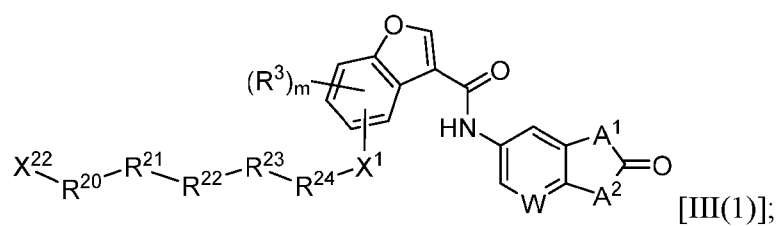
5 y



en las que todas las variables son como se definen aquí.

10

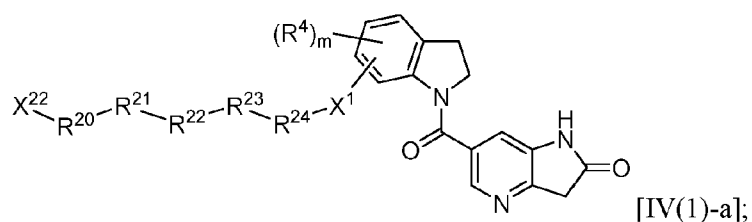
En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula III(1):



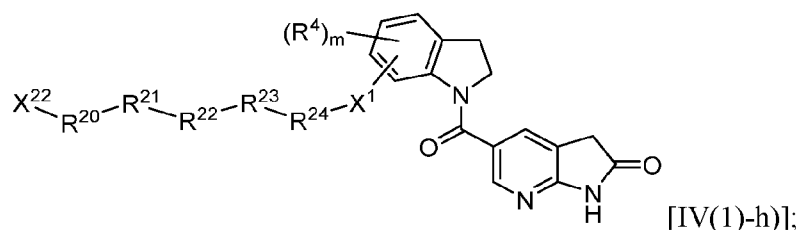
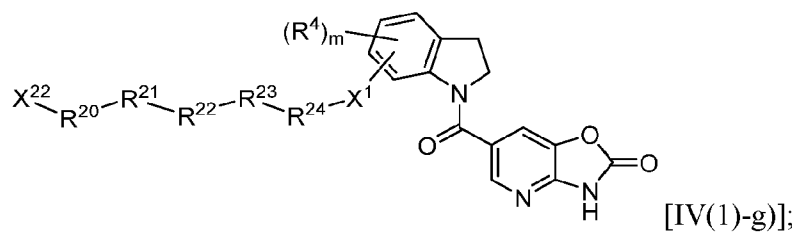
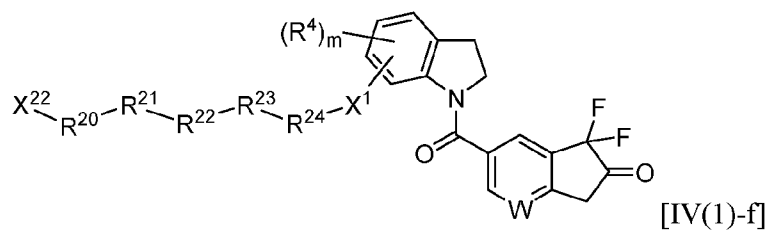
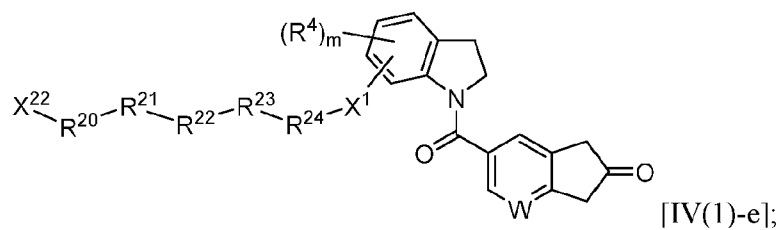
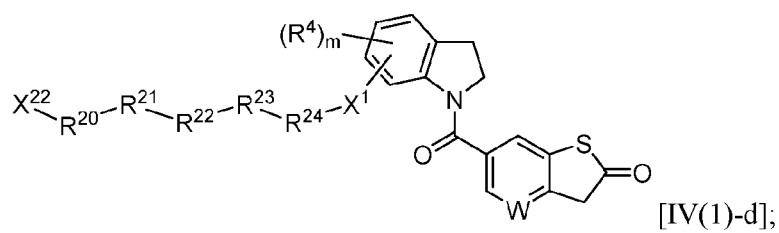
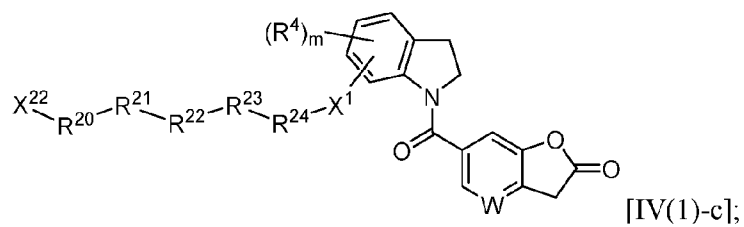
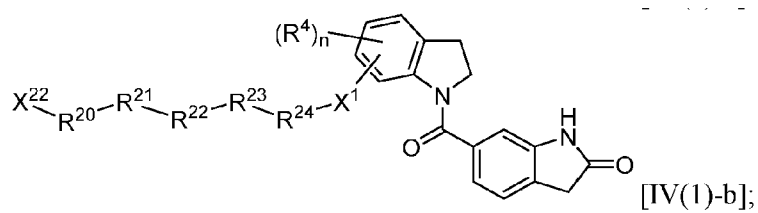
15

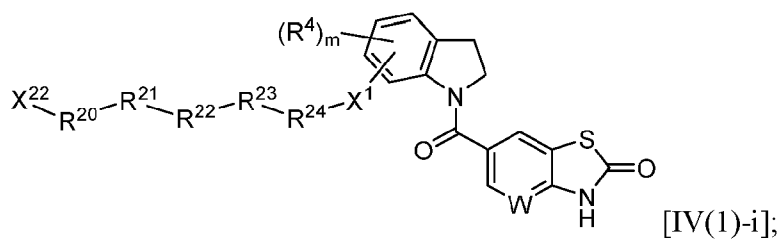
en la que todas las variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

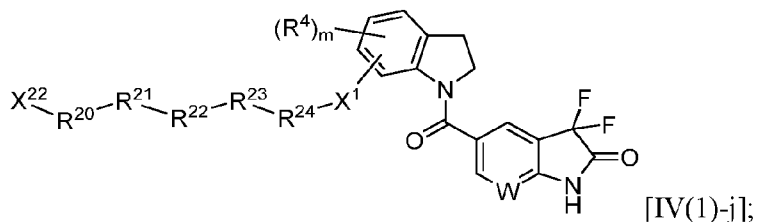


20



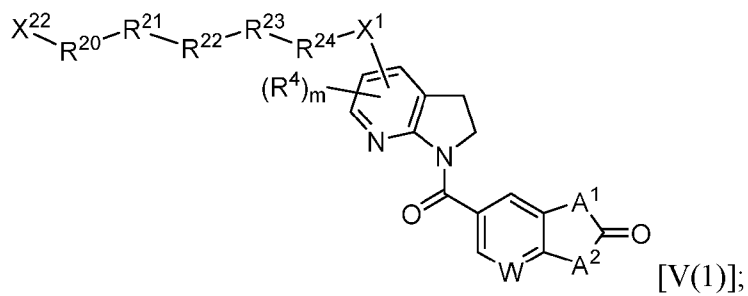


y



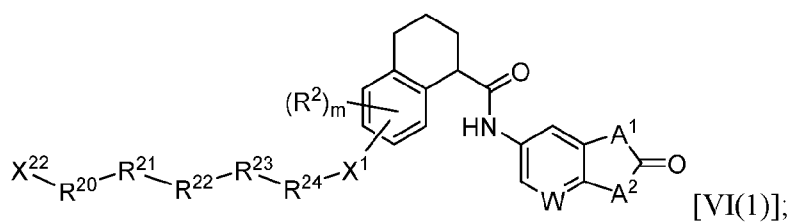
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula V(1):



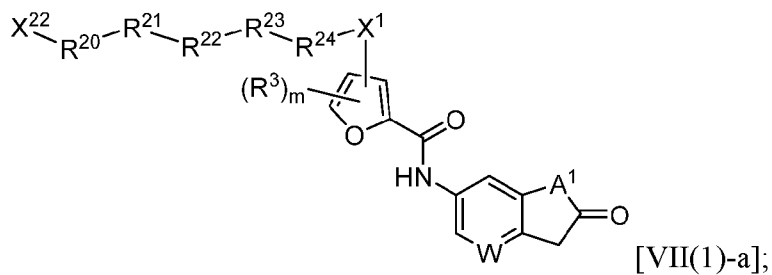
en la que todas las variables son como se definen aquí.

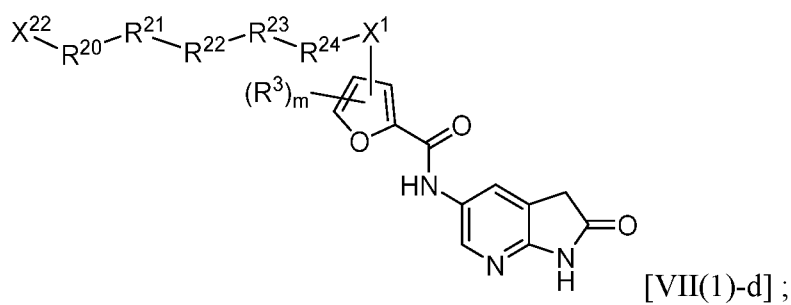
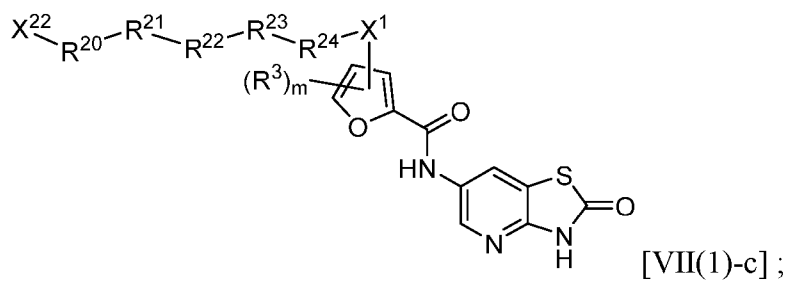
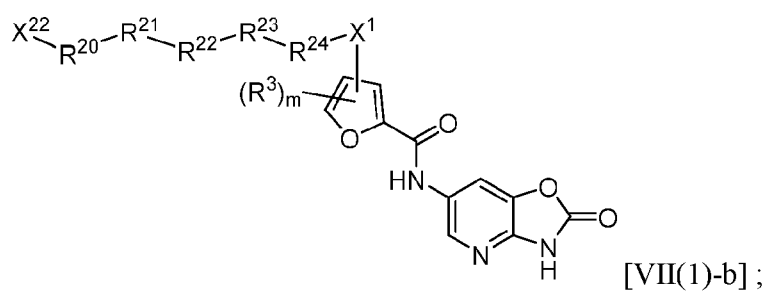
En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula VI(1):



en la que todas las variables son como se definen aquí.

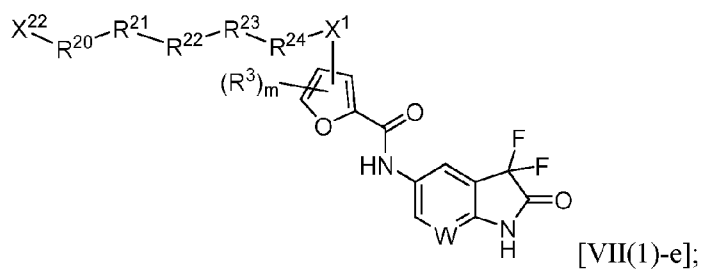
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:





5

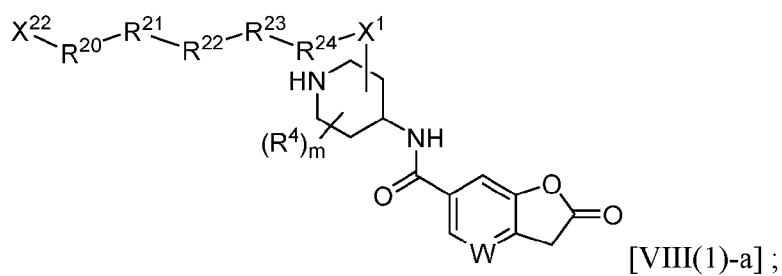
y



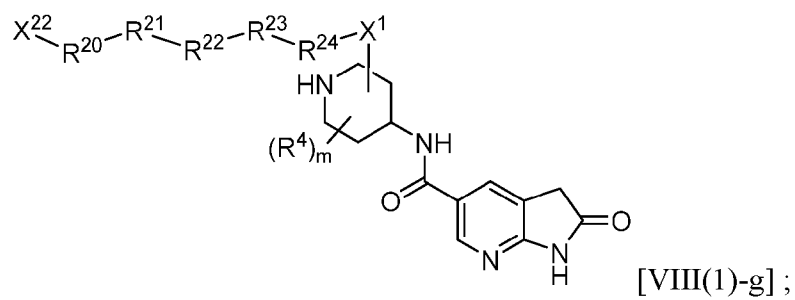
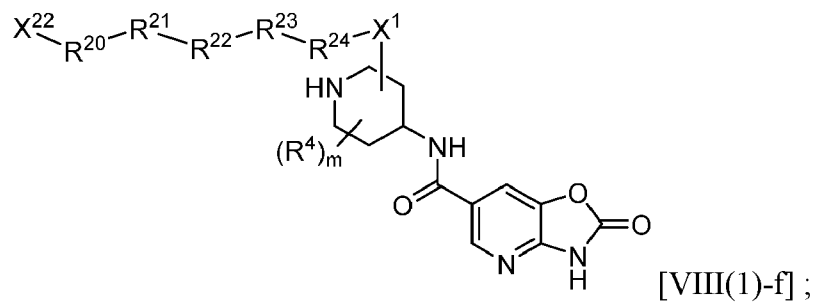
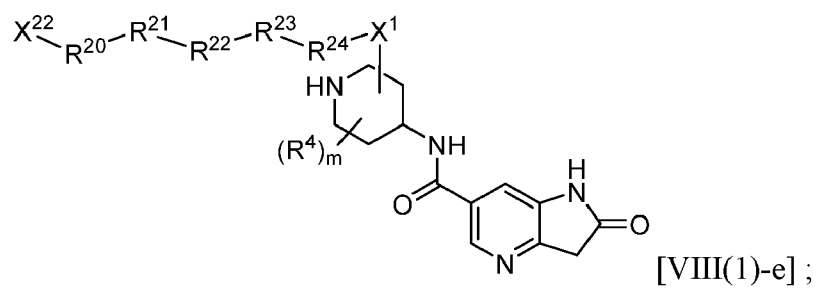
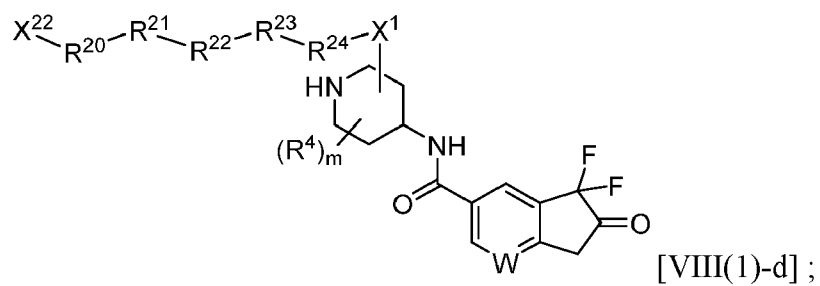
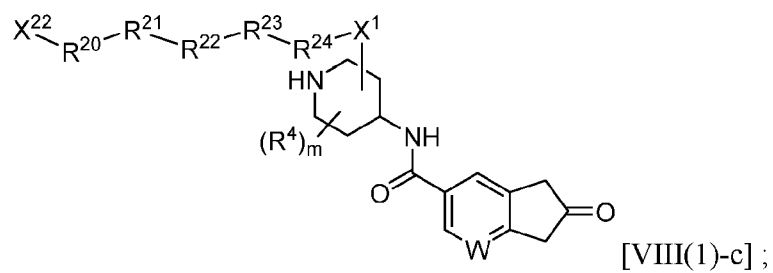
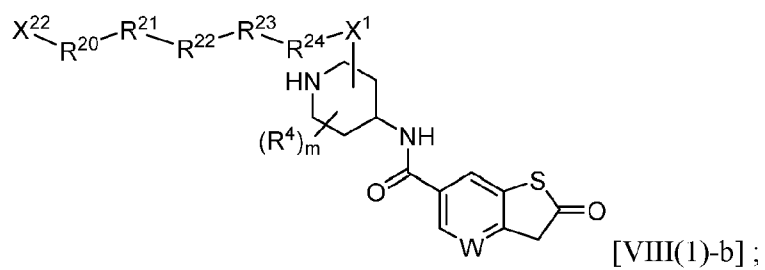
10

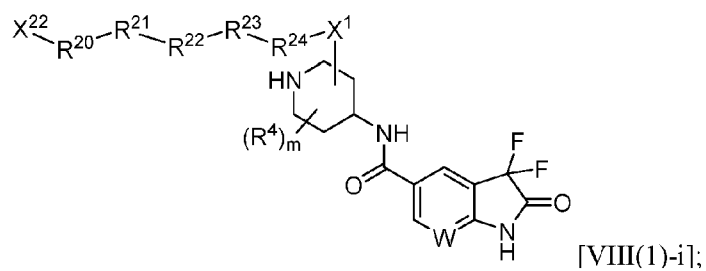
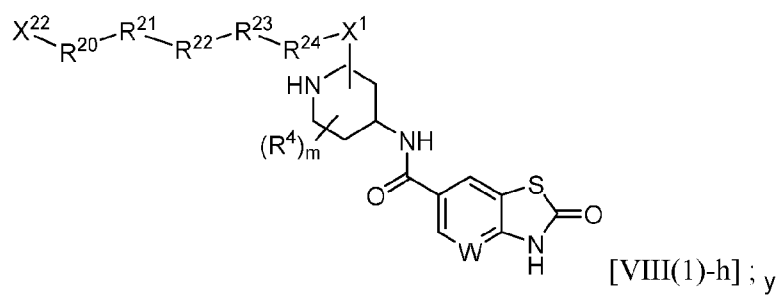
en las que todas las variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



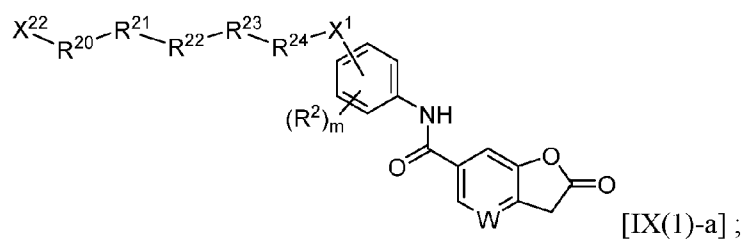
15



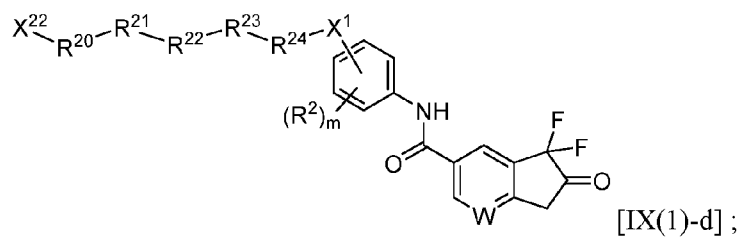
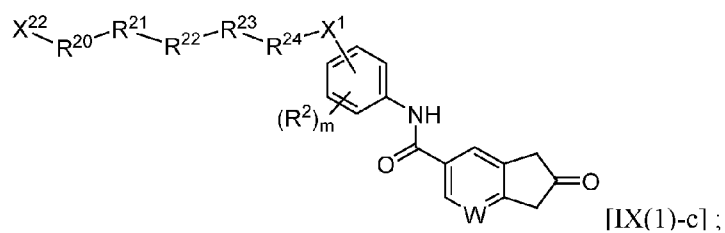
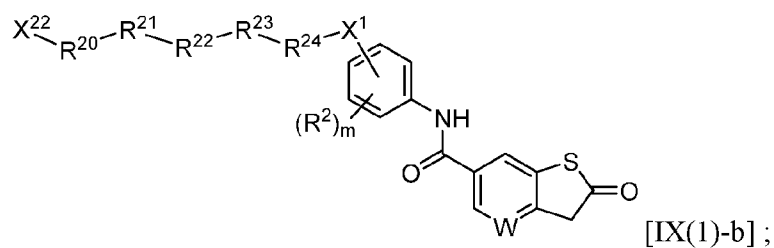


5 en las que todas las variables son como se definen aquí.

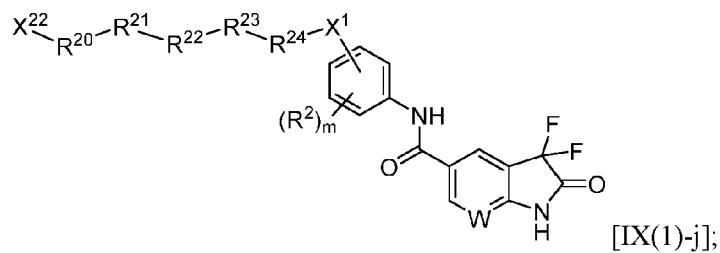
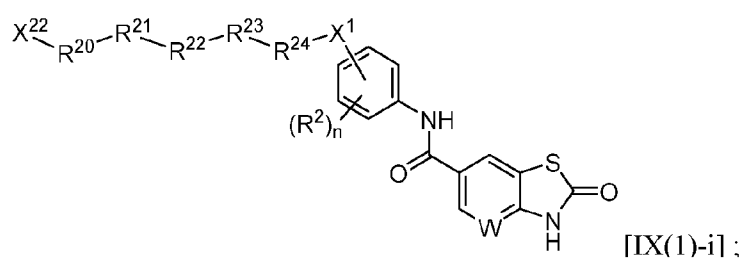
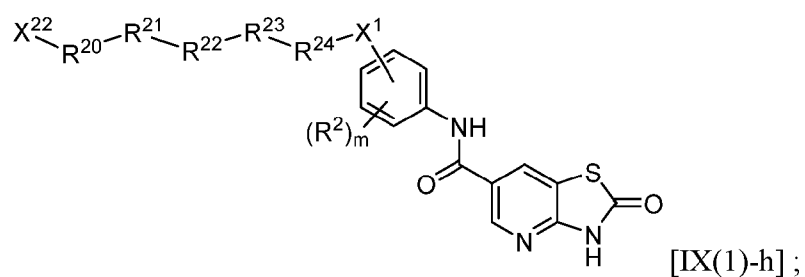
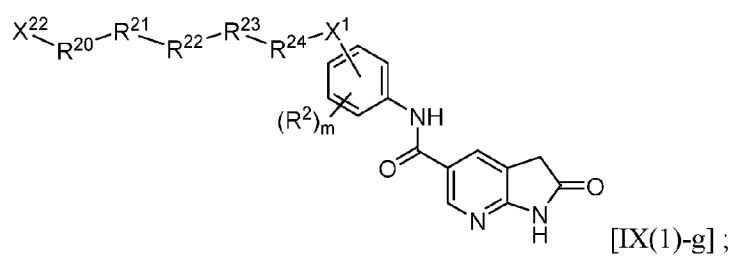
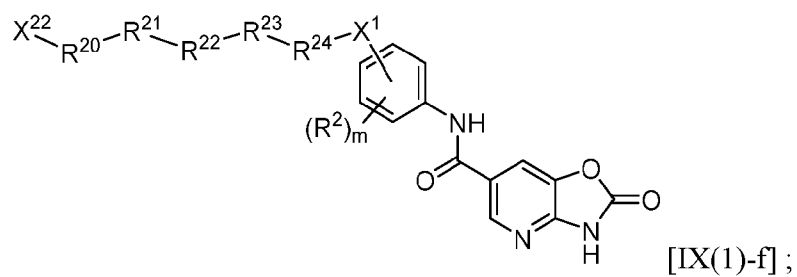
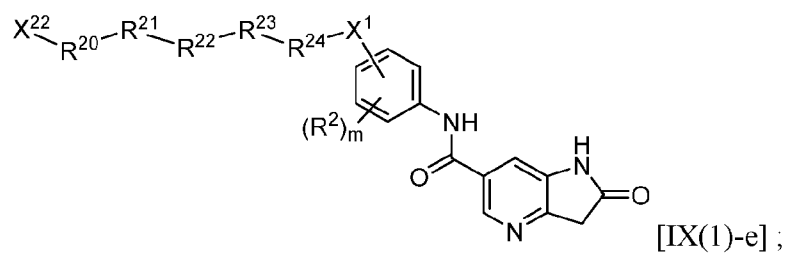
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



10

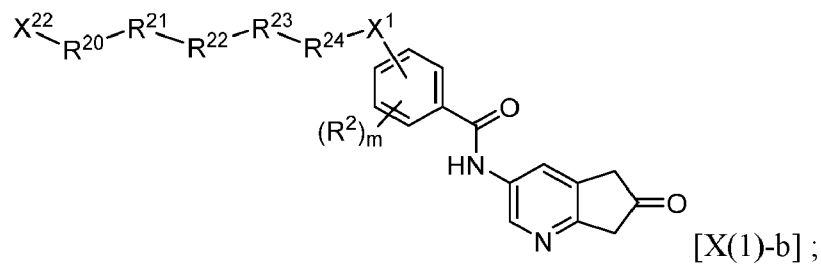
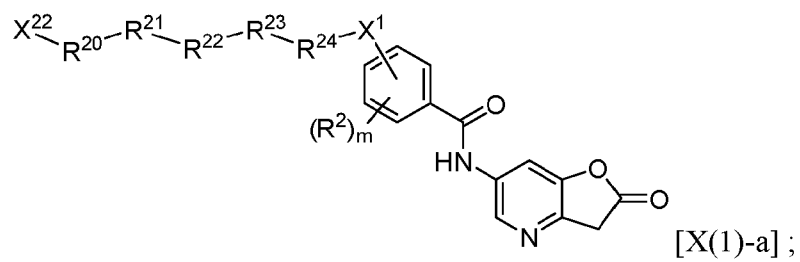


15

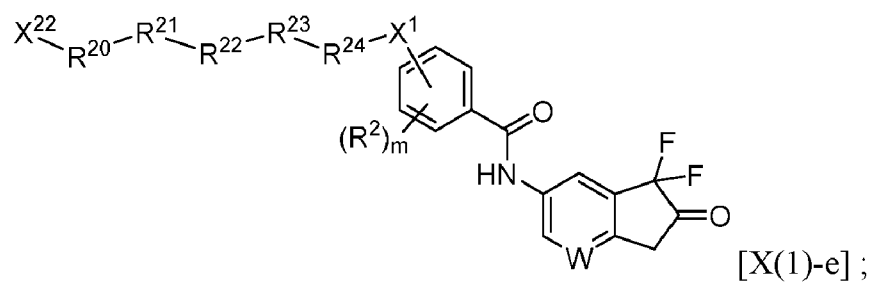
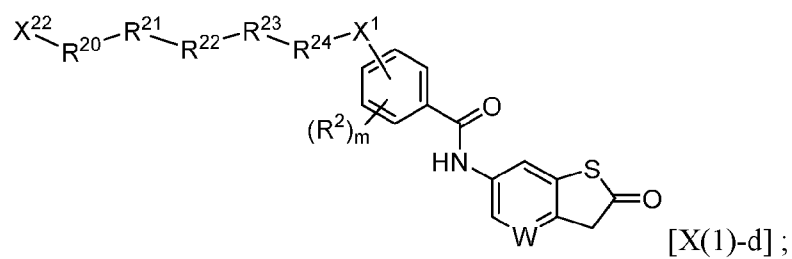
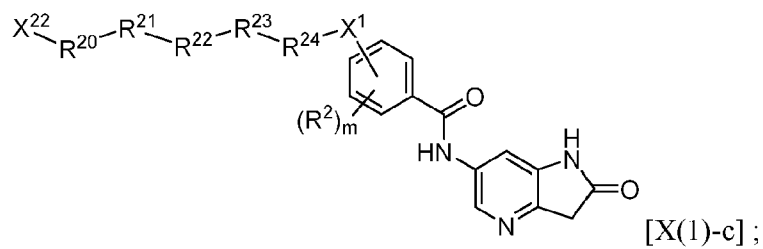


en las que todas las variables son como se definen aquí.

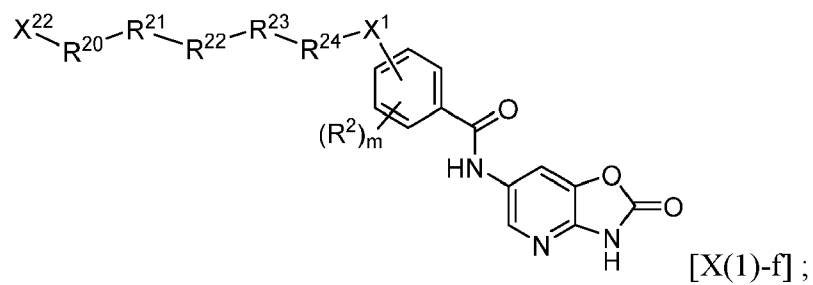
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

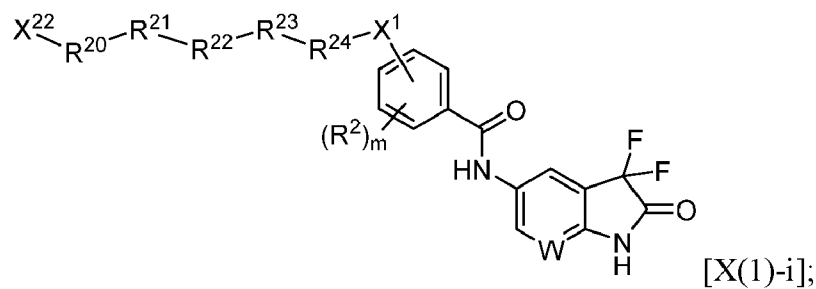
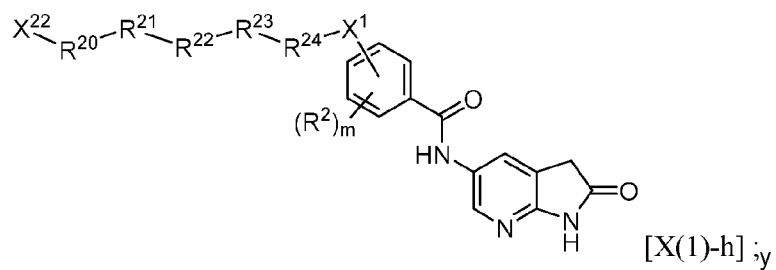
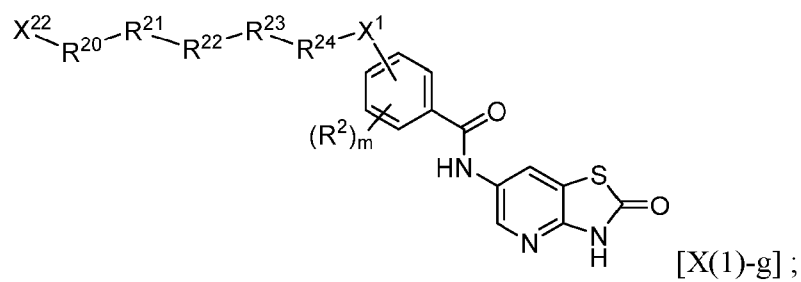


5



10



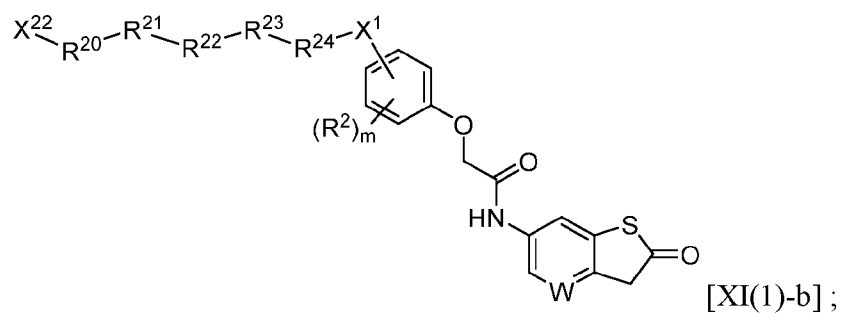
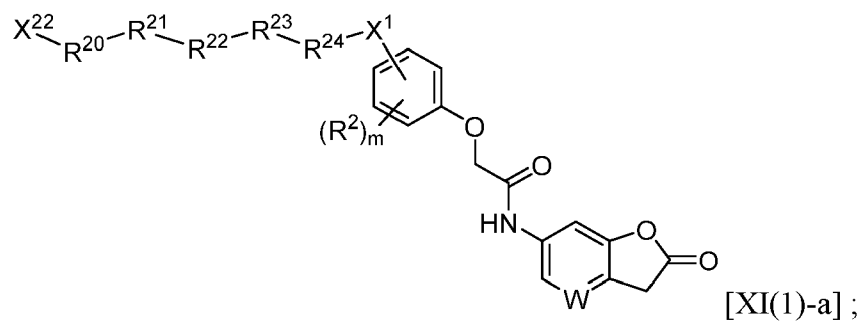


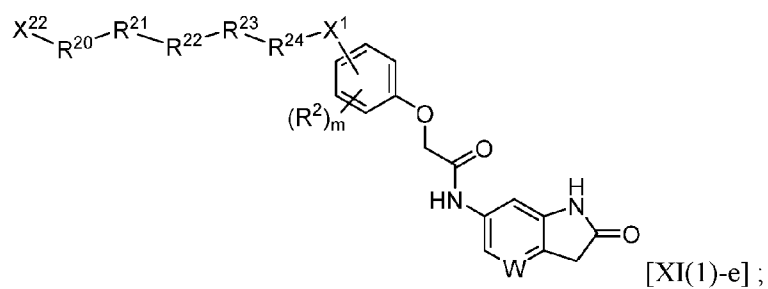
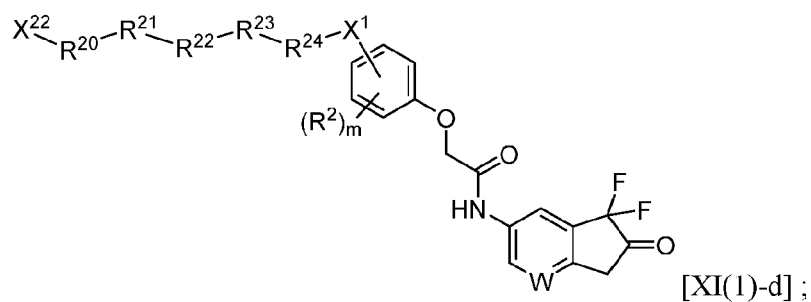
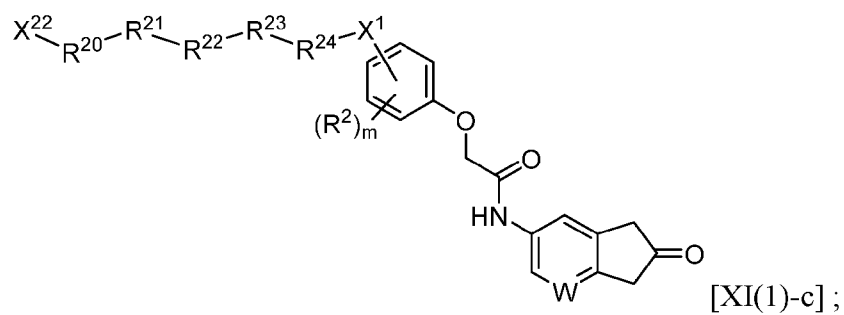
5

en las que todas las variables son como se definen aquí.

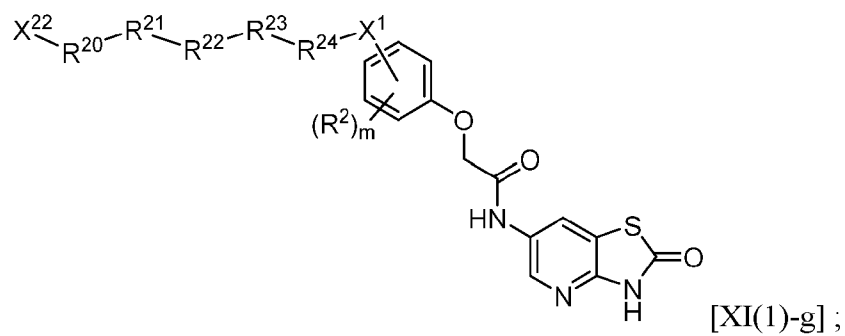
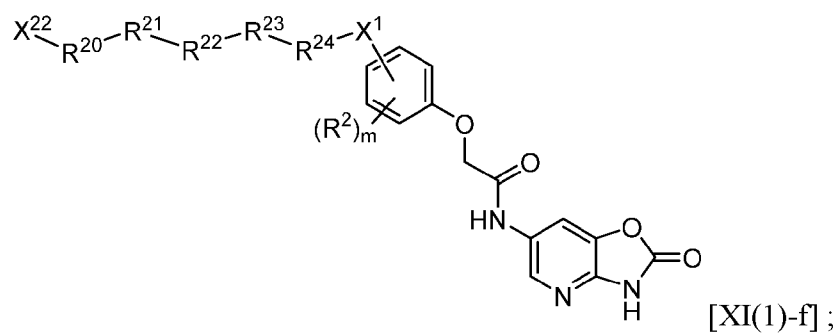
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

10

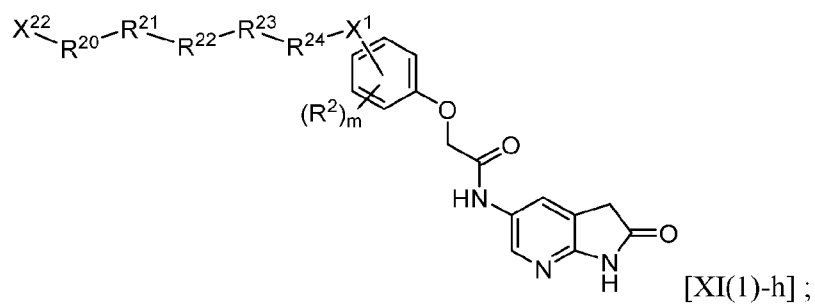




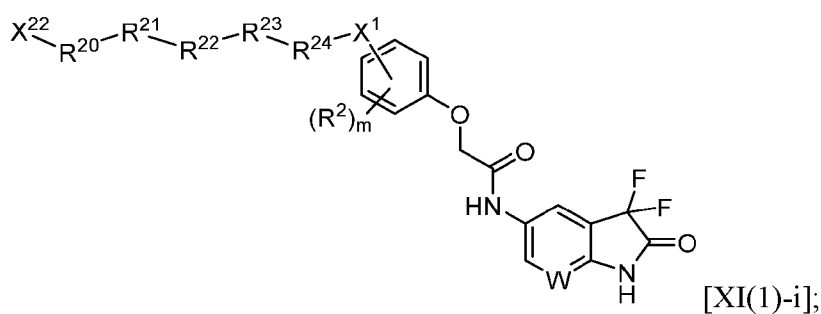
5



10



y

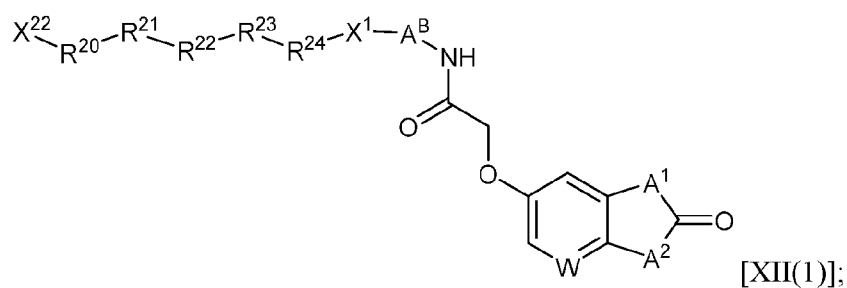


5

en las que todas las variables son como se definen aquí.

Se proporciona un compuesto de Fórmula XII(1):

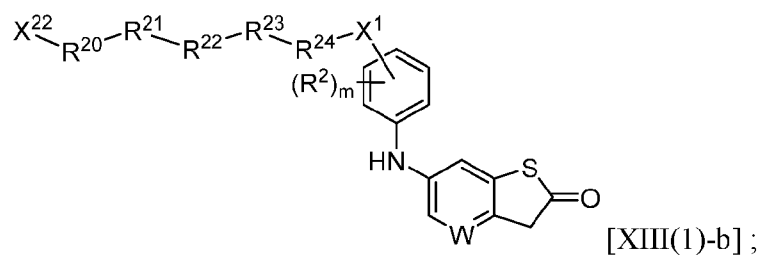
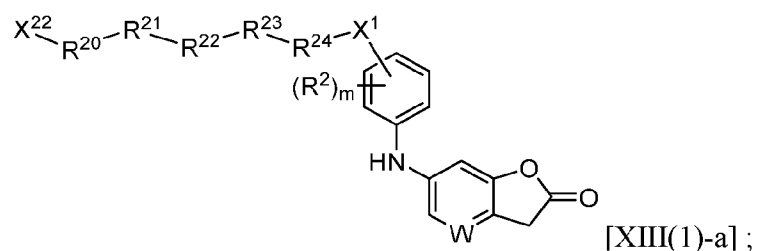
10



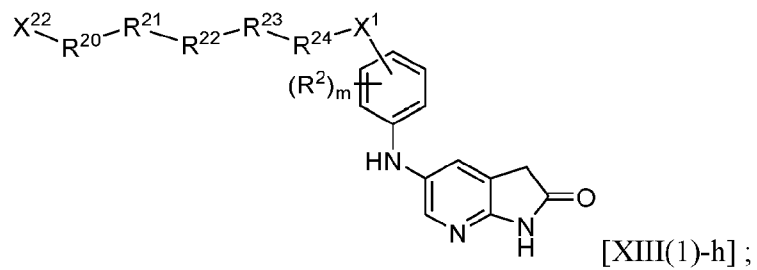
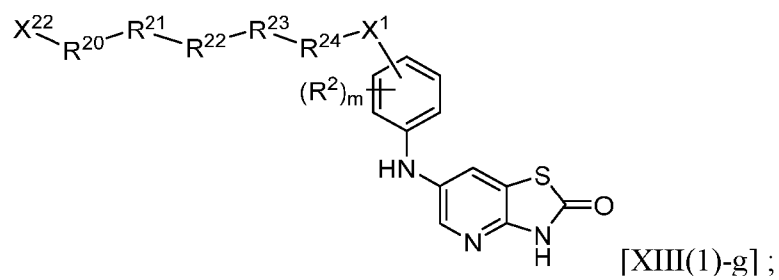
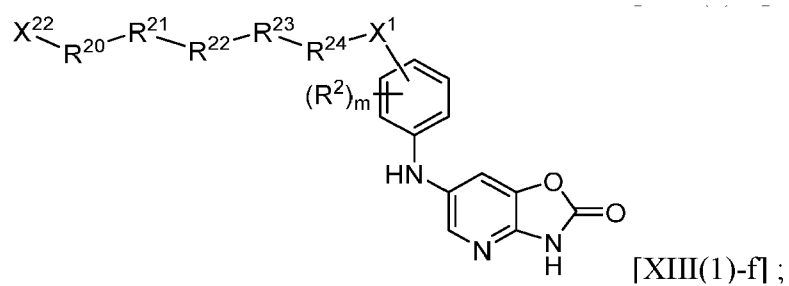
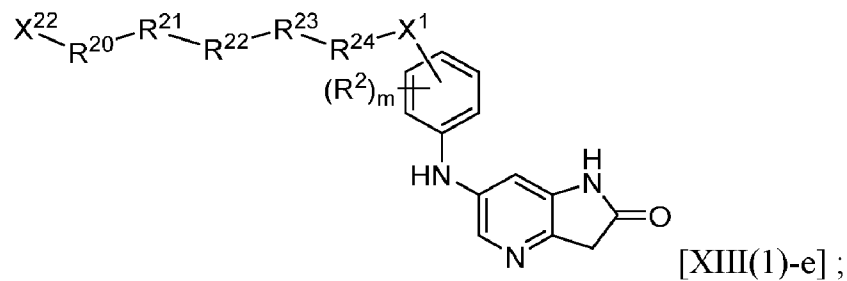
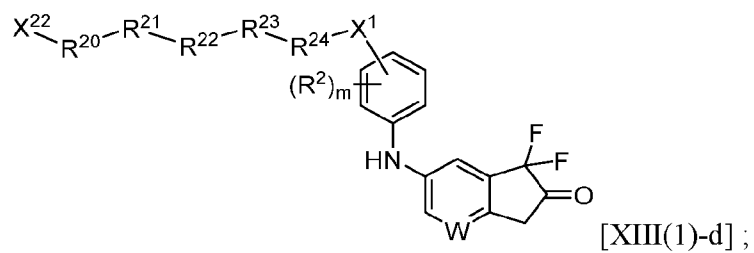
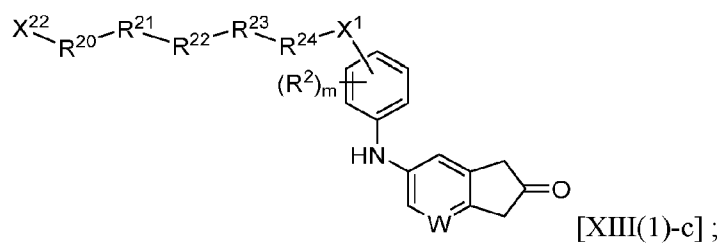
en la que todas las variables son como se definen aquí.

15

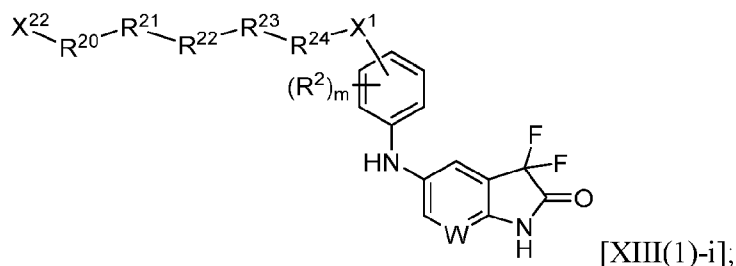
Se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



20



y



en las que todas las variables son como se definen aquí.

- 5 En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1) o Fórmula VI(1) como se define aquí para uso como una sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1) o Fórmula VI(1) como se define aquí y un vehículo terapéuticamente inerte.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1), tiene al menos una sustitución isotópica deseada de un átomo, en una cantidad superior a la abundancia natural del isótopo, es decir, está enriquecido. En una realización, el compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1) incluye un átomo de deuterio o múltiples átomos de deuterio.

Otras características y ventajas de la presente solicitud serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

20 Por lo tanto, la presente invención incluye al menos las siguientes características:

a) un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), Fórmula VI(1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 b) un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz en el tratamiento de un paciente, típicamente un ser humano, con un trastorno que responde a tal tratamiento, que incluye modular la ubiquitinación basada en cereblon de una proteína, tal como, por ejemplo, proliferación celular anormal, tal como un tumor o cáncer, un trastorno inmune o autoinmune o inflamatorio, un trastorno cardiológico, una enfermedad infecciosa, u otro trastorno que responde a tal tratamiento;

30 c) un método para fabricar un medicamento destinado al tratamiento terapéutico de un trastorno en un hospedante, caracterizado por que en la fabricación se usa un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1);

35 d) un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una proliferación celular anormal tal como cáncer en un hospedante, incluyendo cualquiera de los cánceres descritos aquí;

40 e) un método para fabricar un medicamento destinado al uso terapéutico para tratar una proliferación celular anormal tal como cáncer en un hospedante, incluyendo cualquiera de los cánceres descritos aquí, caracterizado por que en la fabricación se usa un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1);

45 f) un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un tumor en un hospedante, incluyendo cualquiera de los tumores descritos aquí;

50 g) un método para fabricar un medicamento destinado al uso terapéutico para tratar un tumor en un hospedante, incluyendo cualquiera de los tumores descritos aquí, caracterizado por que en la fabricación se usa un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1);

55 h) un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), Fórmula VI(1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno inmune, autoinmune o inflamatorio en un hospedante;

i) un método para fabricar un medicamento destinado al uso terapéutico para tratar un trastorno inmune, autoinmune o inflamatorio en un hospedante, caracterizado por que en la fabricación se usa un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1);

5 j) una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz para tratar el hospedante de un compuesto de un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1)", o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

10 k) un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1), como se describe aquí, en forma enriquecida enantiomérica o diastereoméricamente (según sea relevante), incluyendo un enantiómero o diastereómero aislado (es decir, más del 85, 90, 95, 97 o 99 % puro);

15 l) un procedimiento para la preparación de productos terapéuticos que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

20 m) un procedimiento para la preparación de un compuesto bifuncional que provoca la degradación de una proteína seleccionada a través de la ruta del proteasoma de ubiquitina, caracterizado por que se usa un compuesto de Fórmula I(1), Fórmula III(1), Fórmula V(1), o Fórmula VI(1), en la preparación del compuesto bifuncional.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

25 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona de pericia normal en la técnica a la que pertenece esta solicitud. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque en la práctica o prueba de la presente solicitud se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Las referencias citadas aquí no se admiten como técnica anterior a la solicitud reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos, y no pretenden ser limitativos.

35 Los compuestos se describen usando la nomenclatura estándar. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona experta en la técnica a la que pertenece esta invención.

40 Los compuestos en cualquiera de las Fórmulas descritas aquí pueden estar en forma de un racemato, enantiómero, mezcla de enantiómeros, diastereómero, mezcla de diastereómeros, tautómero, N-óxido, isómero, tal como rotámero, como si cada uno se describiera específicamente a menos que se excluya específicamente por el contexto.

45 Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino más bien denotan la presencia de al menos uno de los elementos de referencia. El término "o" significa "y/o". La cita de intervalos de valores tiene como único fin servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario aquí, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se citara individualmente aquí. Los puntos finales de todos los intervalos están incluidos dentro del intervalo, y son combinables independientemente. Todos los métodos descritos aquí se pueden llevar a cabo en un orden adecuado a menos que se indique lo contrario aquí o el contexto lo contradiga claramente. El uso de ejemplo, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como"), tiene como único fin ilustrar mejor la invención, y no supone una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario.

55 Los compuestos de la presente invención pueden formar un solvato con un disolvente (incluyendo agua). Por lo tanto, en una realización no limitativa, la invención incluye una forma solvatada del compuesto. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo una sal del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Ejemplos no limitativos de disolventes son agua, etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO. Un solvato puede estar en forma líquida o sólida.

60 Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -(C=O)NH₂ está unido a través del carbono del grupo carbonilo (C=O).

65

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros grupos.

5 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta Solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se dan a continuación. Se debe tener en cuenta que, como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

10 El término "alquilo C1-6", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical hidrocarbonado que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo en general comprende 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (terc-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo (2-metil-propilo), 1,2-dimetil-propilo y similares. Un grupo específico es metilo.

15 El término "halógeno-alquilo C1-6", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C1-6 como se define aquí, que está sustituido con uno o múltiples halógenos, particularmente 1-5 halógenos, más particularmente 1-3 halógenos. El halógeno particular es fluoro. El "halógeno-alquilo C1-6" particular es fluoro-alquilo C1-6, y en particular, "halógeno-alquilo C1-3" es fluoro-alquilo C1-3. Los ejemplos son trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

20 En una realización, "halógeno-alquilo-C1-6" tiene un carbono.

En una realización, "halógeno-alquilo-C1-6" tiene un carbono y un halógeno.

25 En una realización, "halógeno-alquilo C1-6" tiene un carbono y dos halógenos.

En una realización, "halógeno-alquilo C1-6" tiene un carbono y tres halógenos.

30 En una realización, "halógeno-alquilo C1-6" tiene dos carbonos.

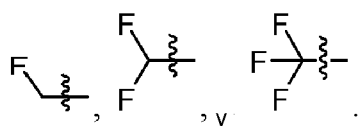
En una realización, "halógeno-alquilo C1-6" tiene tres carbonos.

En una realización, "halógeno-alquilo C1-6" tiene cuatro carbonos.

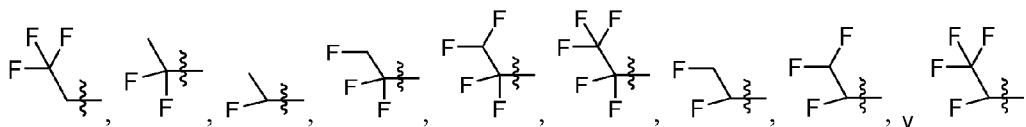
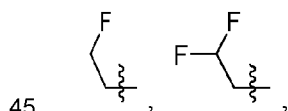
35 En una realización, "halógeno-alquilo C1-6" tiene cinco carbonos.

En una realización, "halógeno-alquilo C1-6" tiene seis carbonos.

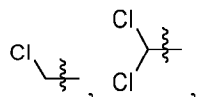
40 Ejemplos no limitativos de "halogeno-alquilo C1-6" incluyen:



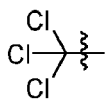
Ejemplos no limitativos adicionales de "halogeno-alquilo C1-6" incluyen:



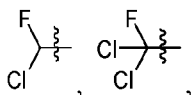
50 Ejemplos no limitativos adicionales de "halogeno-alquilo C1-6" incluyen:



y



Ejemplos no limitativos adicionales de "halogeno-alquilo C1-6" incluyen:



y



El término "hidroxi-alquilo C1-6", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C1-6 como se define aquí, que está sustituido con uno o múltiples grupos hidroxilo, particularmente con 1 grupo hidroxilo. Los ejemplos son -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, y similares.

El término "cicloalquilo" denota un grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, saturado, monovalente, de 3 a 10 átomos de carbono anulares, particularmente un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono anulares. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos que tienen uno o más átomos de carbono en común, mientras que un carbociclo está saturado y el otro puede ser aromático. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son "cicloalquilo C3-7", tal como ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquilo bicíclico saturado son biciclo[2.2.1]heptano, o biciclo[2.2.2]octano. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico en el que un anillo es aromático son 1H-indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo.

El término "hidroxilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a OH.

El término "Bz" significa bencilo (es decir, fenil-CH₂-).

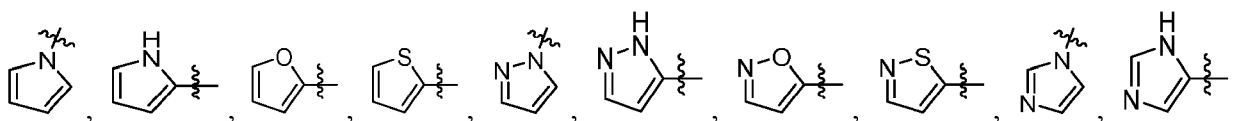
El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, denota cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). Un grupo específico es F.

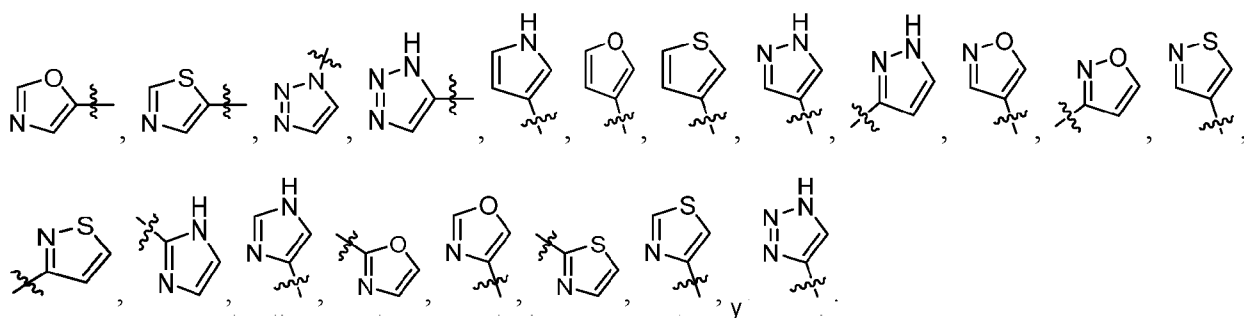
El término "heteroarilo" denota un sistema anular heterocíclico mono- o bicíclico monovalente de 5 a 12 átomos anulares, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos anulares restantes carbono, y en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de resto heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, o 2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridinilo. Los ejemplos específicos incluyen bencimidazolilo, piridinilo, tiazolilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, benzofuranilo, furanilo, imidazolilo, isoindolilo, y quinolinilo.

En una realización, "heteroarilo" es un grupo aromático de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno.

Los ejemplos no limitativos de grupos "heteroarilo" de 5 miembros incluyen pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isotiazol, tiazol, tiadiazol, y tiatriazol.

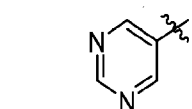
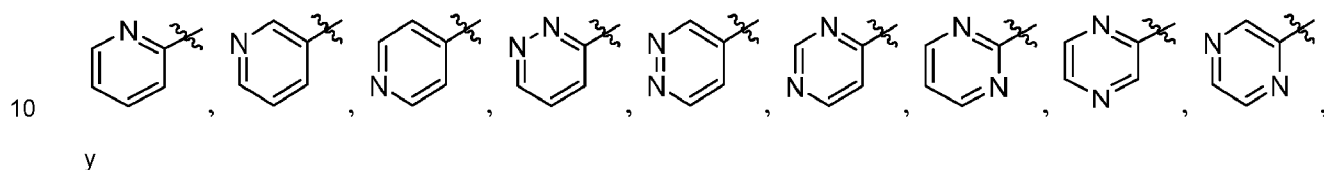
Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" de 5 miembros incluyen:





- 5 En una realización, "heteroarilo" es un grupo aromático de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno (es decir, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo).

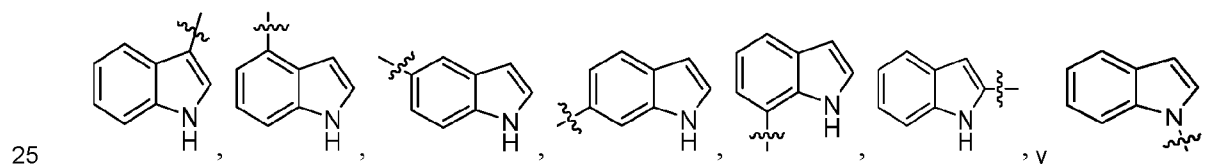
Los ejemplos no limitativos de grupos "heteroarilo" de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno incluyen:



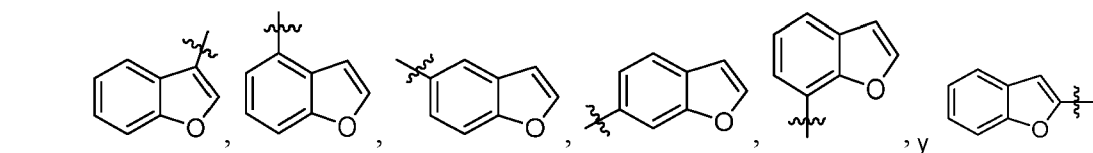
- En una realización, "heteroarilo" es un grupo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

- 20 Los ejemplos no limitativos de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen indol, benzofurano, isoindol, indazol, bencimidazol, azaindol, azaindazol, purina, isobenzofurano, benzotiofeno, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzooxazol, y benzotiazol.

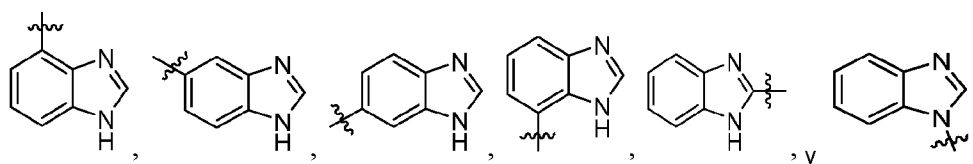
Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



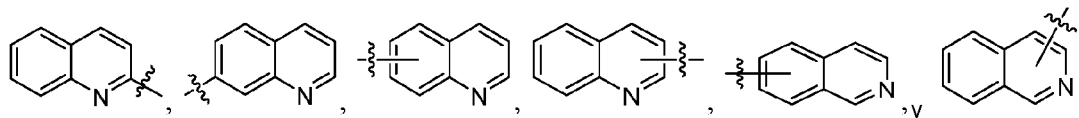
Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



- En una realización, "heteroarilo" es un grupo aromático bicíclico de 10 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Los ejemplos no limitativos de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, y naftiridina.

Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



En otra realización, "heteroarilo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. El término "heterocicloalquilo" denota un sistema anular mono- o bicíclico monovalente, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos anulares seleccionados de N, O y S, siendo los átomos anulares restantes carbono. Ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotieno, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazino, u oxazepano. Ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidino, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihydrofurilo, imidazolinilo, dihydrooxazolilo, tetrahydropiridinilo, o dihydropiranilo. Los ejemplos específicos incluyen piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo.

En una realización, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo cíclico con un nitrógeno y 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

En una realización, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo cíclico con un nitrógeno y un oxígeno y 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

En una realización, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo cíclico con dos nitrógenos y 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

En una realización, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo cíclico con un oxígeno y 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

En una realización, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo cíclico con un azufre y 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

Los ejemplos no limitativos de "heterocicloalquilo" incluyen aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, 1,3-diazetidina, oxetano, y tietano.

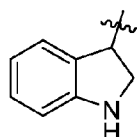
Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen pirrolidina, 3-pirrolina, 2-pirrolina, pirazolidina, e imidazolidina.

Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, tetrahydrotiofeno, 1,2-oxatolano, y 1,3-oxatolano.

Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen piperidina, piperazina, tetrahydropirano, 1,4-dioxano, tiano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, morfolina, y tiomorfolina.

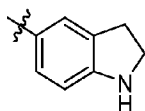
Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen indolina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, y dihydrobenzofurano, en los que el punto de unión de cada grupo está en el anillo heterocíclico.

Por ejemplo,



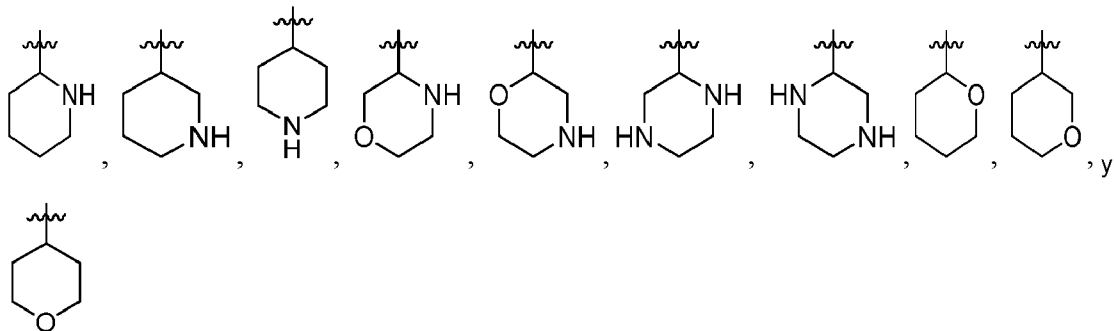
es un grupo "heterocicloalquilo".

Sin embargo,

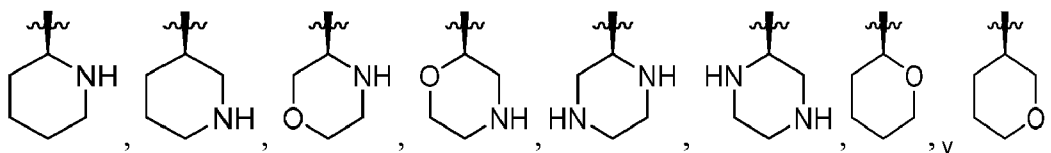


es un grupo "arilo".

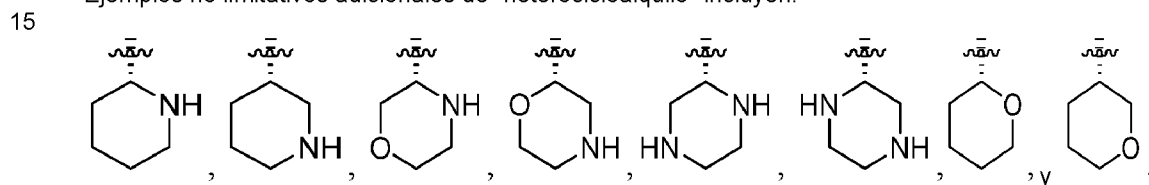
5 Los ejemplos no limitativos de "heterocicloalquilo" también incluyen:



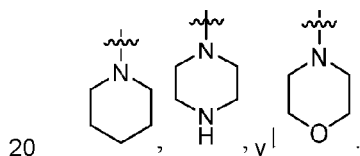
10 Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen:



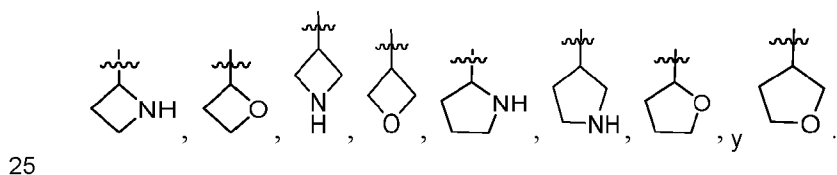
Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen:



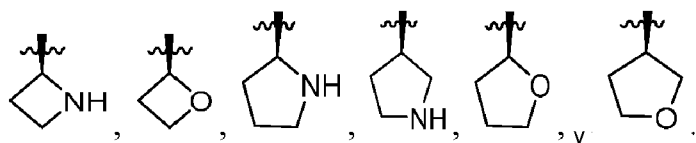
Los ejemplos no limitativos de "heterocicloalquilo" también incluyen:



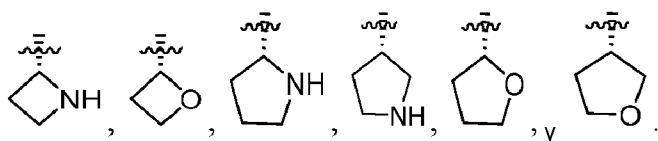
Los ejemplos no limitativos de "heterocicloalquilo" también incluyen:



Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen:



30 Ejemplos no limitativos adicionales de "heterocicloalquilo" incluyen:



En otra realización, "heterocicloalquilo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

5

El término "alcoxi C1-6", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical -O-alquilo C1-6 que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo comprende en general 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (terc-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. "Alcoxi C1-6" particular son grupos con 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo específico es metoxi.

10

El término "arilo" denota un sistema anular carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que comprende 6 a 10 átomos de carbono anulares. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo (Ph) y naftilo. El "arilo" específico es fenilo.

15

En una realización, "arilo" es un grupo aromático de 6 carbonos (fenilo).

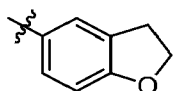
En una realización, "arilo" es un grupo aromático de 10 carbonos (naftilo).

20

En una realización, "arilo" es un grupo aromático de 6 carbonos fusionado a un heterociclo, en el que el punto de unión es el anillo arílico. Los ejemplos no limitativos de "arilo" incluyen indolina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, y dihydrobenzofurano, en los que el punto de unión para cada grupo está en el anillo aromático.

25

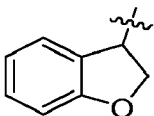
Por ejemplo



es un grupo "arilo".

30

Sin embargo,



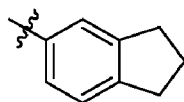
es un grupo "heterocicloalquilo".

35

En una realización, "arilo" es un grupo aromático de 6 carbonos fusionado a un cicloalquilo, en el que el punto de unión es el anillo arílico. Los ejemplos no limitativos de "arilo" incluyen dihydroindeno y tetrahydronaftaleno, en los que el punto de unión para cada grupo está en el anillo aromático.

40

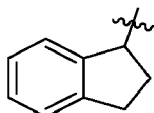
Por ejemplo,



es un grupo "arilo".

45

Sin embargo,



50

es un grupo "cicloalquilo".

En otra realización, "arilo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

5 La expresión "opcionalmente sustituido" denota la sustitución de un grupo aquí por un resto que incluye, pero no se limita a, alquilo de C1-C10, alquenilo de C2-C10, alquinilo de C2-C10, cicloalquilo de C3-C12, cicloalquenilo de C3-C12, heterocicloalquilo de C1-C12, heterocicloalquienilo de C3-C12, alcoxi de C1-C10, aril, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino de C1-C10, dialquilamino de C1-C10, arilamino, diarilamino, alquilsulfonamino de C1-C10, arilsulfonamino, alquilimino de C1-C10, arilimino, alquilsulfonimino de C1-C10, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio, alquiltio de C1-C10, ariltio, alquilsulfonilo de C1-C10, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, guanidina, ureido, ciano, nitro, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, y éster carboxílico.

15 En otra realización, cualquier grupo adecuado puede estar presente en una posición "sustituida" u "opcionalmente sustituida" si se indica que forma una molécula estable y cumple el propósito deseado de la invención, e incluye, pero no se limita a, por ejemplo, halógeno (que puede ser independientemente F, Cl, Br o I); ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoilo (tal como un grupo alcanoilo de C2-C6); carboxamida; alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi tal como fenoxi; tioalquilo, incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter; alquilsulfinilo; grupos alquilsulfonilo, incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo; grupos aminoalquilo, incluyendo grupos que tienen más de un átomo de N; arilo (por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo o similares, cada anillo sustituido o no sustituido); arilalquilo que tiene, por ejemplo, 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a alrededor de 14 o 18 átomos de carbono en el anillo, siendo bencilo un grupo arilalquilo ejemplar; arilalcoxi, por ejemplo, que tiene 1 a 3 anillos separados o condensados, siendo benciloxi un grupo arilalcoxi ejemplar; o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con uno o más átomos de N, O o S, o un heteroarilo que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con uno o más átomos de N, O o S, por ejemplo cumarinanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo. Tales grupos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo con hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno y amino. En ciertas realizaciones, "opcionalmente sustituido" incluye uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CHO, -COOH, -CONH₂, alquilo que incluye alquilo de C1-C6, alquenilo que incluye alquenilo de C2-C6, alquinilo que incluye alquinilo de C2-C6, -alcoxi de C1-C6, alcanoilo que incluye alcanoilo de C2-C6, éster alquílico de C1-C6, (mono- y di-alquilC1-C6amino)alquilo de C0-C2, haloalquilo que incluye haloalquilo de C1-C6, hidoxialquilo de C1-C6, éster, carbamato, urea, sulfonamida, -alquilC1-C6(heterociclo), alquilC1-C6(heteroarilo), -alquilC1-C6(cicloalquiloC3-C7), O-alquilC1-C6(cicloalquiloC3-C7), B(OH)₂, fosfato, fosfonato y haloalcoxi que incluye haloalcoxi de C1-C6. En algunas realizaciones, el grupo adecuado presente en un "sustituido" u "opcionalmente sustituido" es divalente, incluyendo, pero sin limitarse a, oxo (=O), =S, =CH₂, etc. El grupo adecuado en una posición "sustituida" u "opcionalmente sustituida" puede ser monovalente, divalente, o trivalente, de manera que forme una molécula estable y cumpla el propósito deseado de la invención.

En una realización, un grupo descrito aquí que se puede sustituir con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes se sustituye con un sustituyente.

45 En una realización, un grupo descrito aquí que se puede sustituir con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes se sustituye con dos sustituyentes.

En una realización, un grupo descrito aquí que se puede sustituir con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes se sustituye con tres sustituyentes.

50 En una realización, un grupo descrito aquí que se puede sustituir con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes se sustituye con cuatro sustituyentes.

Expresiones como "a-b-x sustituido con R" significan que la porción "x" del resto está sustituida con R. Por ejemplo, "-(CH₂)₀₋₁-arilo sustituido con R10" significa que la porción "arilo" del resto está sustituida con R10; "-(CH₂)₀₋₁-(cicloalquilo C3-7)-arilo sustituido con R10" significa que la porción "arilo" del resto está sustituida con R10; "-(CH₂)₀₋₁-heteroarilo sustituido con R9" significa que la porción "heteroarilo" del resto está sustituida con R9; y "-CH₂-O-(CH₂)₀₋₁-arilo sustituido con R10" significa que la porción "arilo" del resto está sustituida con R10.

60 La expresión "farmacéuticamente aceptable" denota un atributo de un material que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no inaceptablemente tóxica, y no es biológicamente ni de otro modo indeseable. En un aspecto, el material es aceptable tanto para uso farmacéutico veterinario como humano.

65 La expresión "una sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales. Ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos

son, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico (ácido sulfúrico), ácido tartárico, ácido trifluoroacético, y similares. Los ácidos particulares son ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico. Los ácidos

5

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto original, formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales de ácidos no tóxicos convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, en el que n es 0-4, y similares, o usando un ácido diferente que produzca el mismo contraión. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

10

15

20

Las expresiones "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a vehículos y sustancias auxiliares tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

25

La "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, variará dependiendo del compuesto, la enfermedad que se esté tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o veterinario tratante, y otros factores.

30

La expresión "como se define aquí" y "como se describe aquí", cuando se refiere a una variable, incorpora como referencia la definición amplia de la variable, así como definiciones particulares, más particulares y muy particulares, si las hubiera.

35

Las expresiones "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar", cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe tener en cuenta que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

40

El término "aromático" denota la idea convencional de aromaticidad como se define en la bibliografía, en particular en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª edición, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

45

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" denota cualquier ingrediente que no tenga actividad terapéutica y que no sea tóxico, tales como disgregantes, aglutinantes, cargas, disolventes, amortiguadores, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, tensioactivo surfactantes o lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos.

50

Todas las realizaciones separadas se pueden combinar.

55

El término "tratamiento", como se usa aquí, incluye: (1) inhibir el estado, trastorno o afección (por ejemplo, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad, o una recaída de la misma en caso de tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma); y/o (2) aliviar la afección (es decir, causar la regresión del estado, trastorno o afección, o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). Sin embargo, se comprenderá que cuando se administra un medicamento a un paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no ser siempre un tratamiento eficaz.

60

El término "profilaxis", como se usa aquí, incluye: prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un mamífero, y especialmente en un ser humano, que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección.

Sustitución isotópica

65

La presente descripción incluye compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i,

Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1) con al menos una sustitución isotópica deseada de un átomo, en una cantidad superior a la abundancia natural del isótopo, es decir, enriquecidos. Los isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos, es decir, el mismo número de protones pero diferente número de neutrones.

Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, cloro y yodo, tales como 2H , 3H , 11C , 13C , 14C , 15N , 17O , 18O , 18F , 35S , 36Cl , y 125I respectivamente. En una realización no limitativa, los compuestos marcados isotópicamente se pueden usar en estudios metabólicos (con, por ejemplo, 14C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, 2H o 3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como tomografía de emisión positrónica (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con 18F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención, y sus profármacos, se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Las sustituciones isotópicas, por ejemplo las sustituciones de deuterio, pueden ser parciales o completas. La sustitución parcial de deuterio significa que al menos un hidrógeno se sustituye por deuterio. En ciertas realizaciones, el isótopo está enriquecido en un isótopo en un 90, 95, o 99 % o más en cualquier ubicación de interés. En una realización no limitativa, el deuterio está enriquecido en un 90, 95, o 99 % en una ubicación deseada.

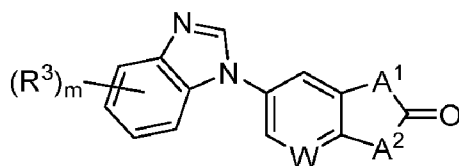
En una realización no limitativa, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se puede proporcionar en cualquier compuesto de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1). En una realización no limitativa, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio ocurre dentro de uno o más grupos seleccionados de las variables descritas aquí. Por ejemplo, cuando cualquiera de los grupos es, o contiene, por ejemplo a través de sustitución, metilo, etilo o metoxi, el resto alquílico puede estar deuterado (en realizaciones no limitativas, CDH_2 , CD_2H , CD_3 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CHDCH_2D , CHDCHD_2 , OCDH_2 , OCD_2H , u OCD_3 , etc.). En otras ciertas realizaciones, cuando dos sustituciones se combinan para formar un ciclo, los carbonos no sustituidos pueden estar deuterados.

II. Compuestos de la presente invención

La presente descripción proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención también proporciona el uso de compuestos de Fórmula XIV o Fórmula XIV(1) como se describe adicionalmente aquí.

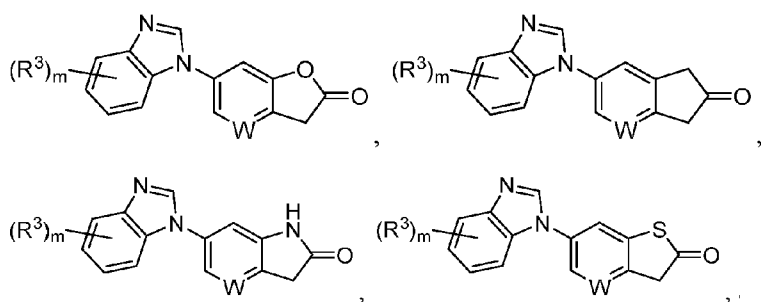
Realizaciones de Fórmulas I-XIII

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I:

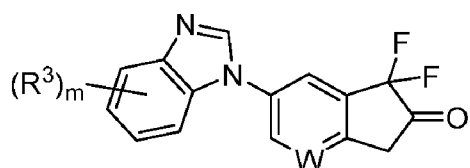


en la que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I seleccionado de:



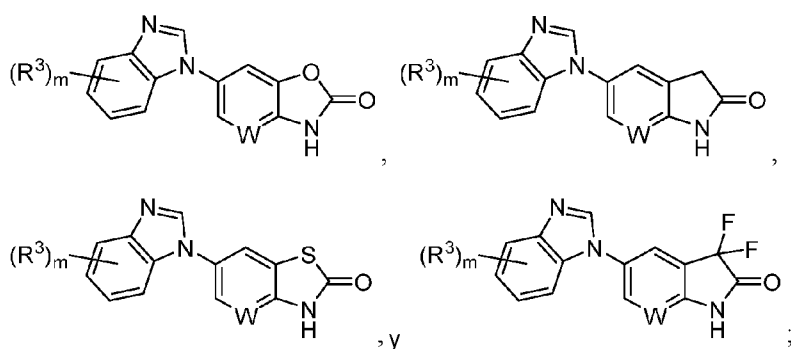
5 y



en las que todas las variables son como se definen aquí.

10

En una realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona de:

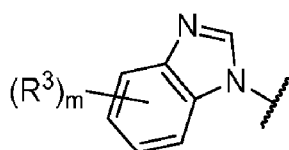


15

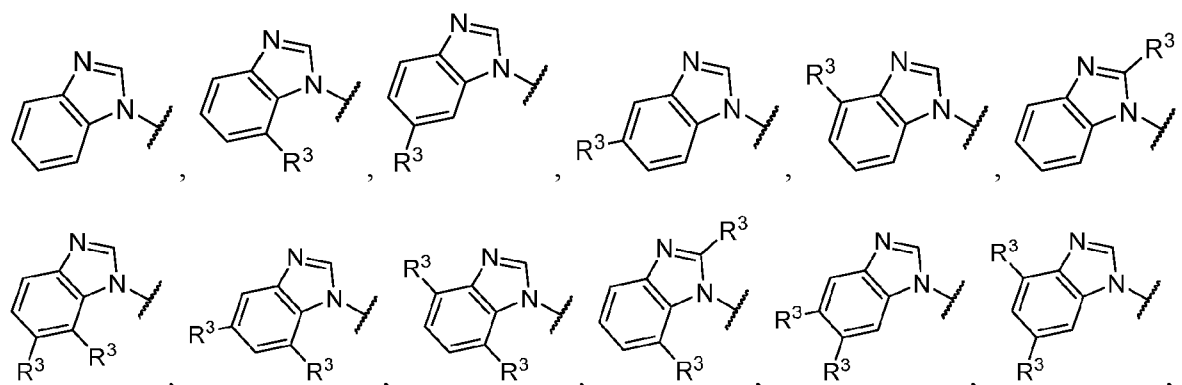
en la que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización de la Fórmula I,

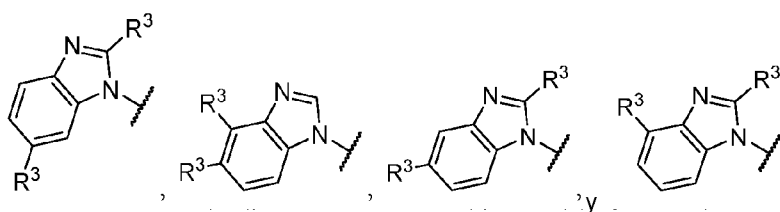
20



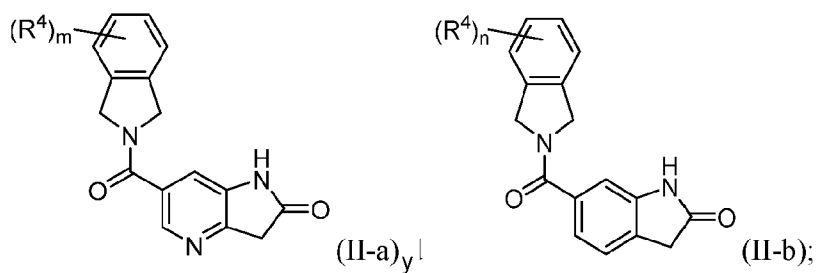
se selecciona de:



25

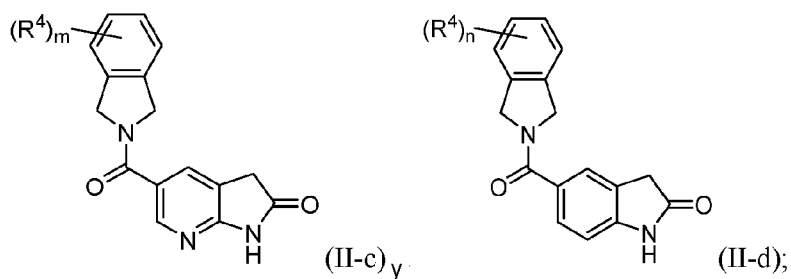


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II-a y Fórmula II-b:



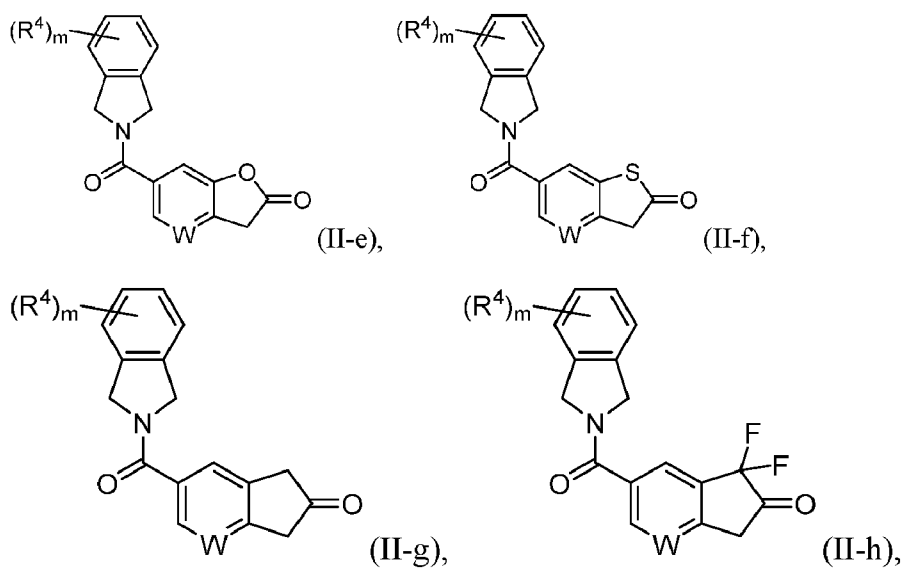
en las que todas las variables son como se definen aquí.

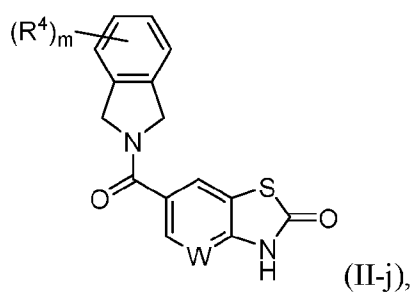
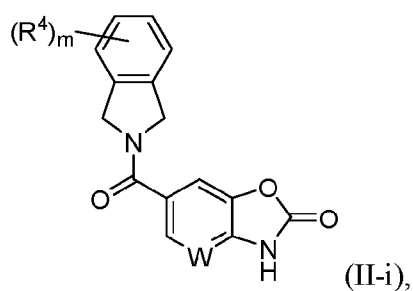
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II-c y Fórmula II-d:



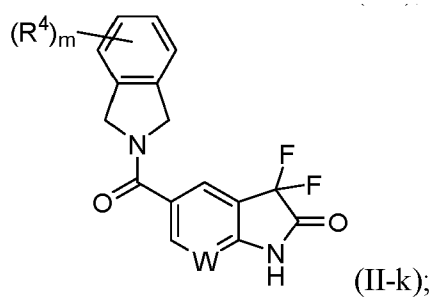
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



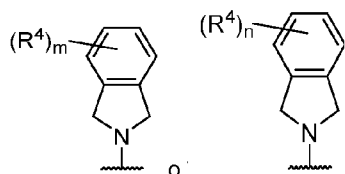


y

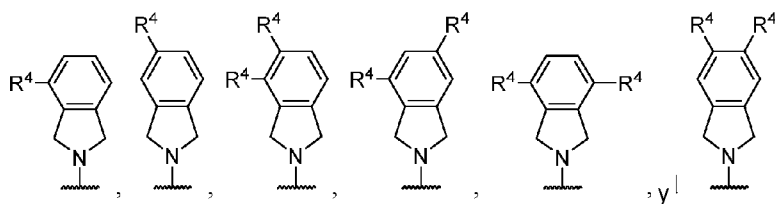


en las que todas las variables son como se definen aquí.

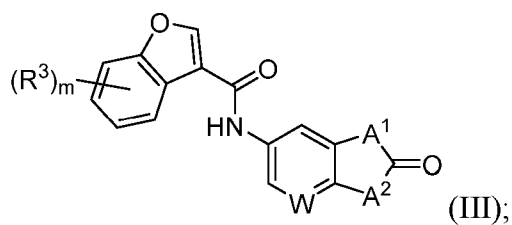
En cualquier realización de las Fórmulas II-a a II-k,



se selecciona de:

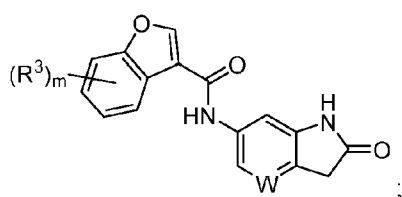
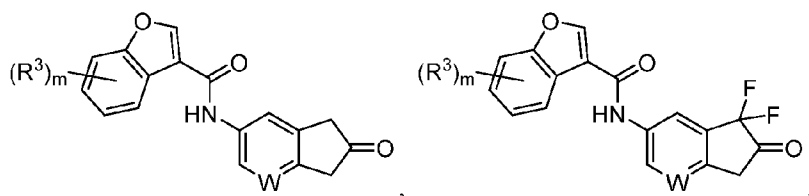
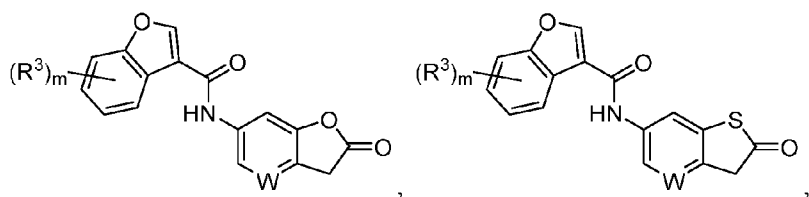


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula III:



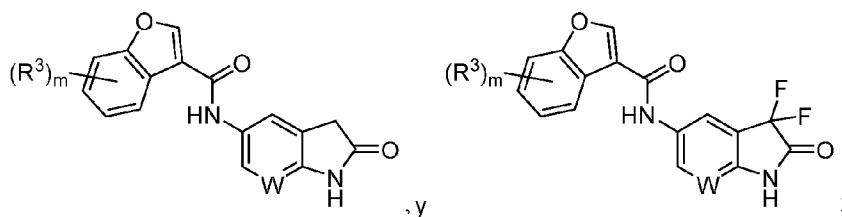
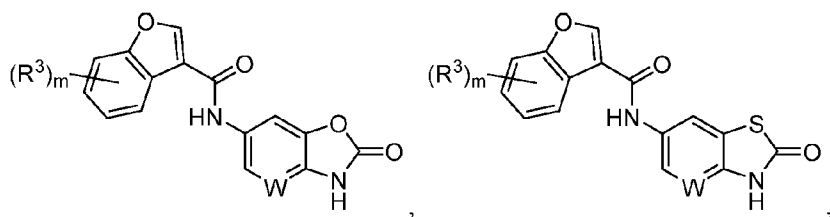
en la que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, el compuesto de Fórmula III se selecciona de:



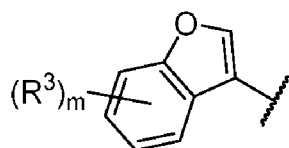
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, el compuesto de Fórmula III se selecciona de:

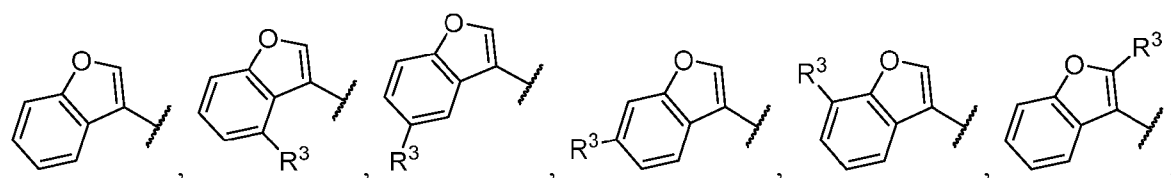


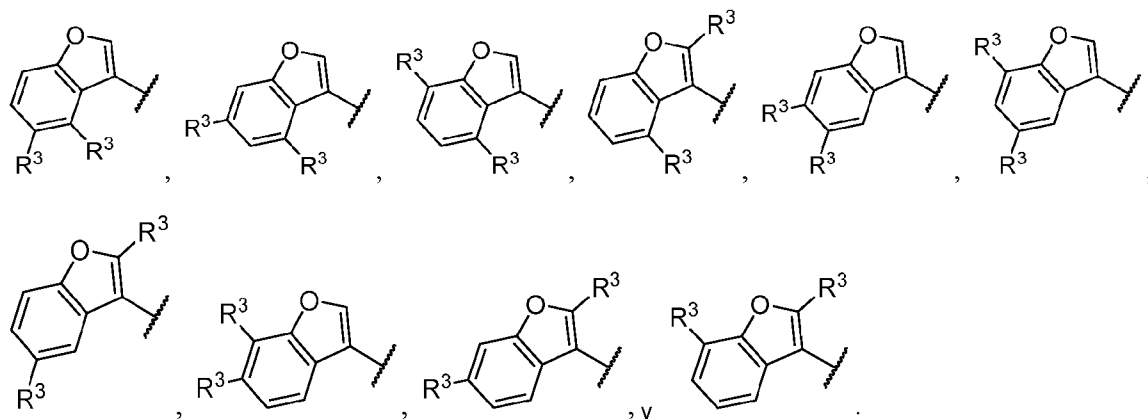
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización de Fórmula III,



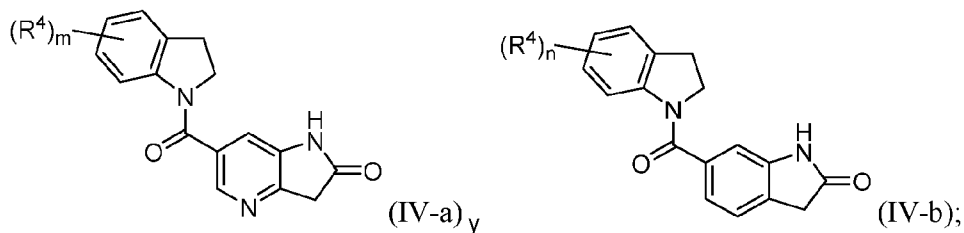
se selecciona de:





5

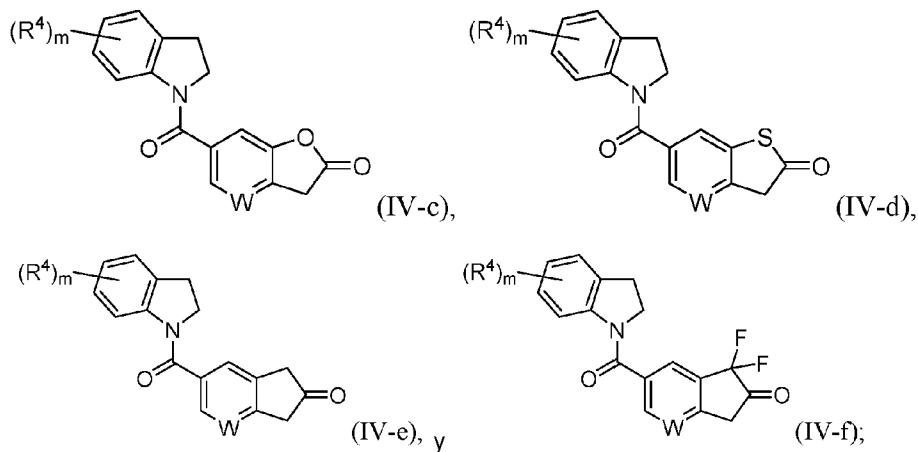
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IV-a y Fórmula IV-b:



10

en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

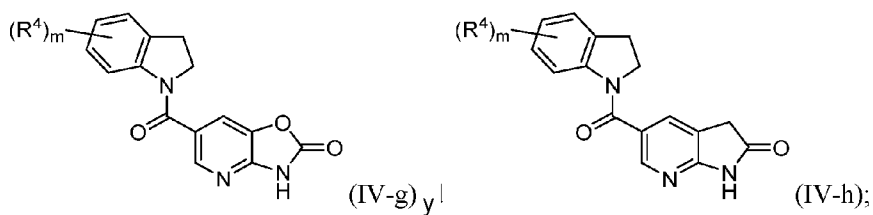


15

en las que todas las variables son como se definen aquí.

20

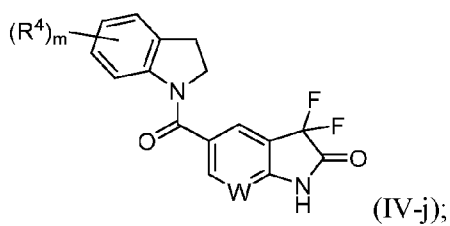
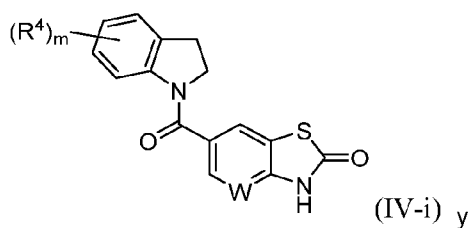
En una realización, se proporciona un compuesto seleccionado de Fórmula IV-g y Fórmula IV-h:



25

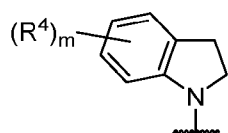
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto seleccionado de Fórmula IV-i y Fórmula IV-j:



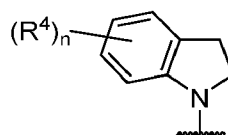
en las que todas las variables son como se definen aquí.

5 En algunas realizaciones de una cualquiera de Fórmula IV-a a IV-j,



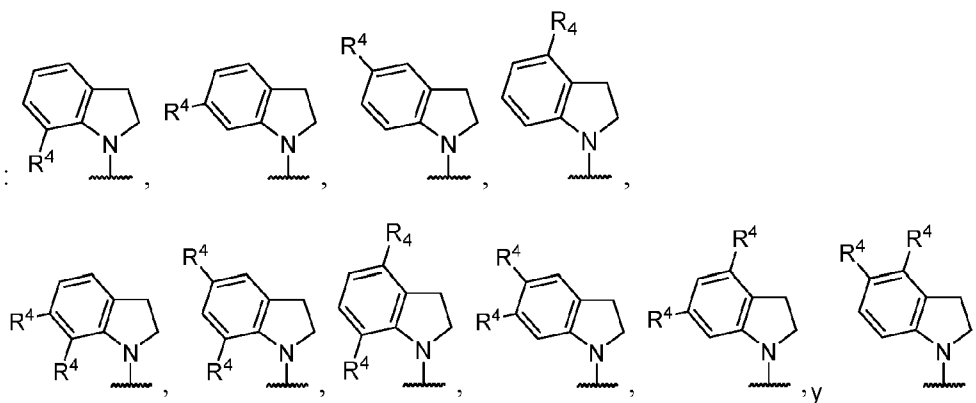
o

10



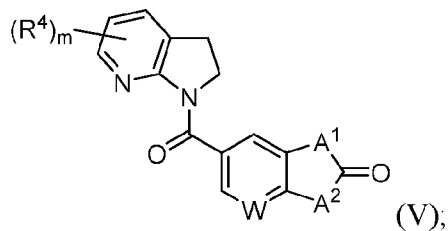
se selecciona de

15



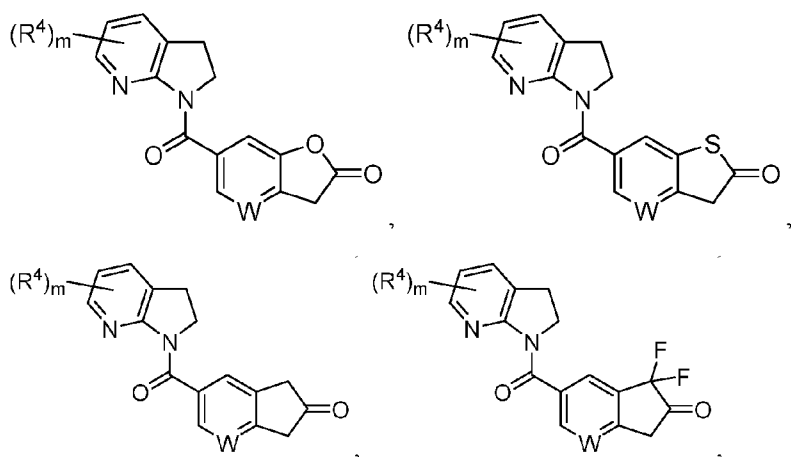
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula V:

20

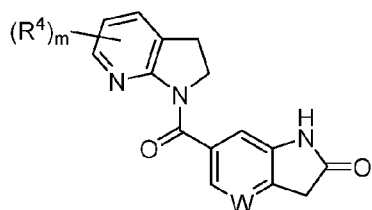


en la que todas las variables son como se definen aquí.

25 En una realización, un compuesto de Fórmula V se selecciona de:

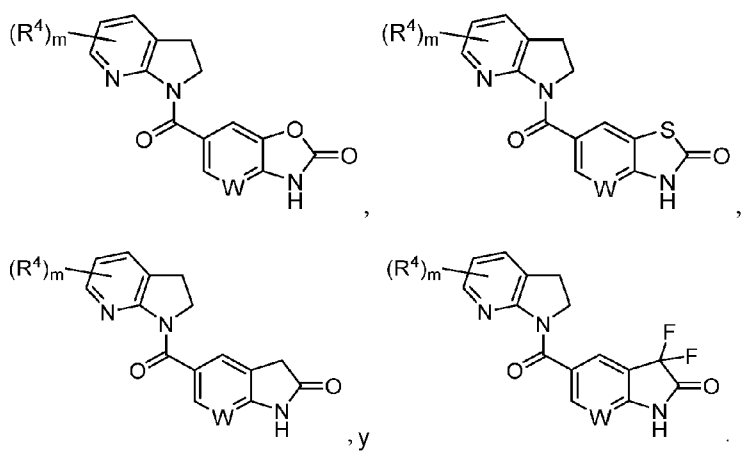


5 y

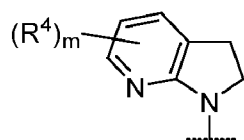


En una realización, un compuesto de Fórmula V se selecciona de:

10

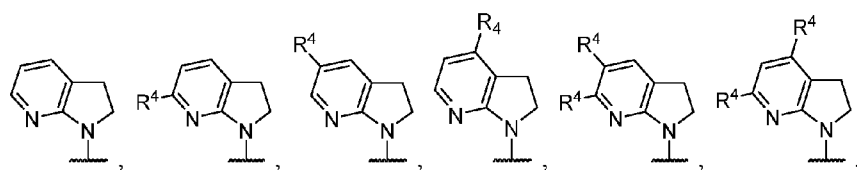


15 En una realización de Fórmula V,

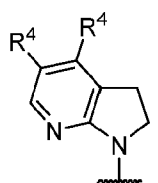


se selecciona de:

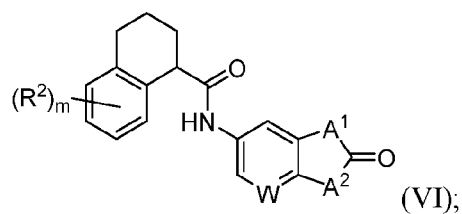
20



y

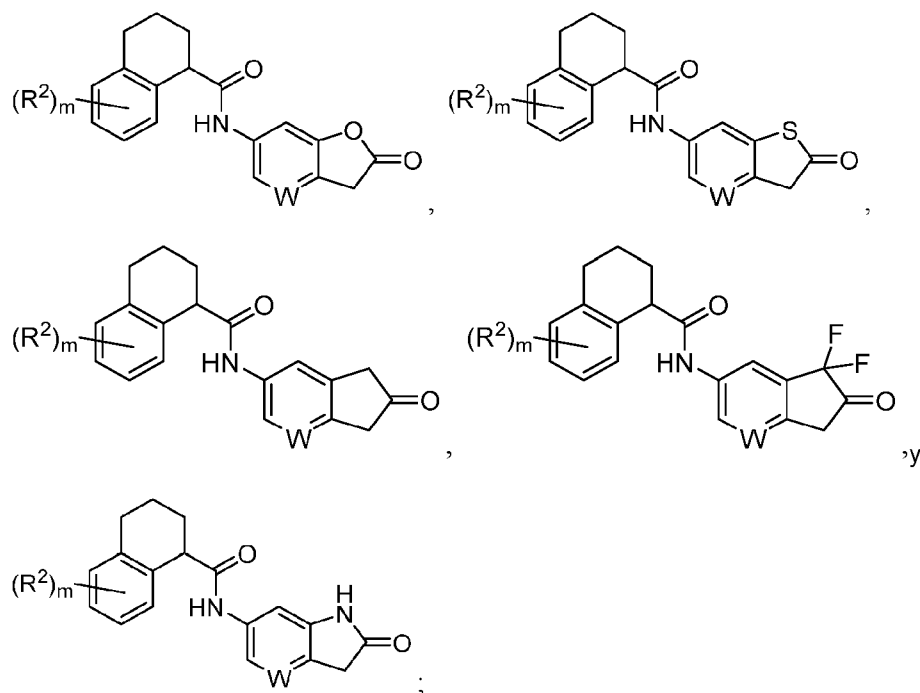


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula VI:



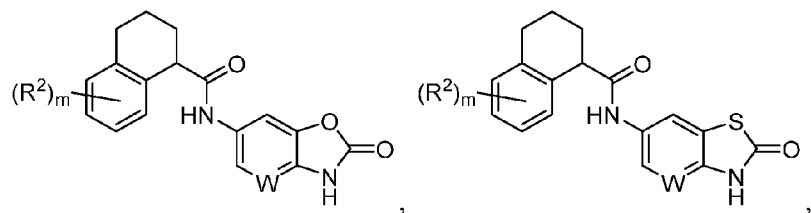
en la que todas las variables son como se definen aquí.

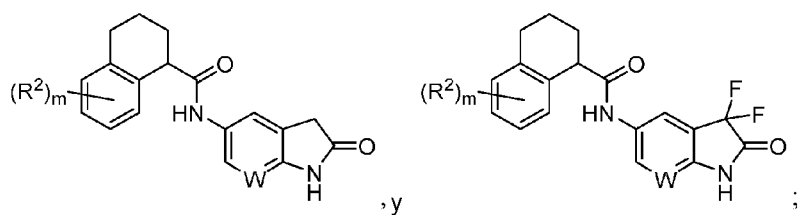
En una realización, un compuesto de Fórmula VI se selecciona de:



en la que todas las variables son como se definen aquí.

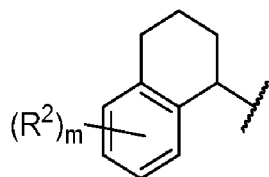
En una realización, el compuesto de Fórmula VI se selecciona de:





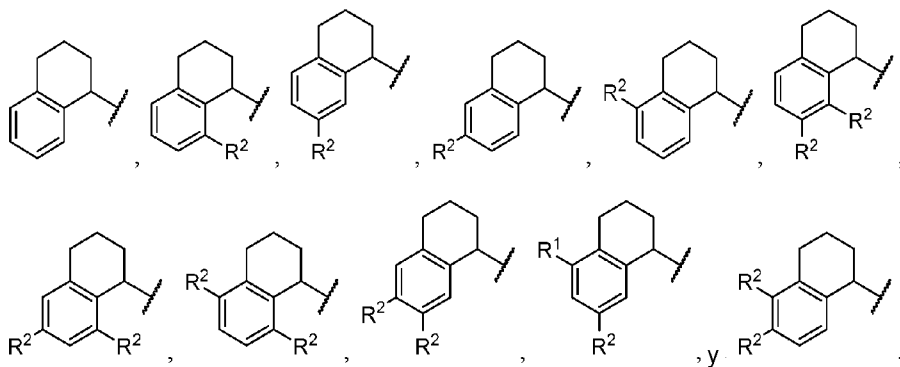
en la que todas las variables son como se definen aquí.

5 En una realización de Fórmula VI

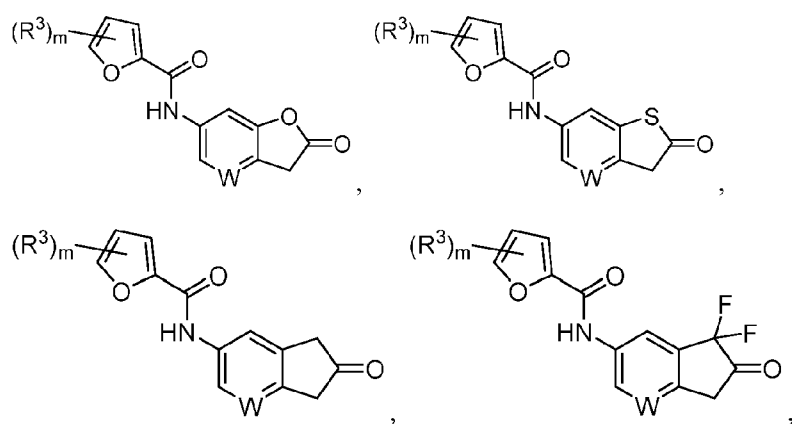


se selecciona de:

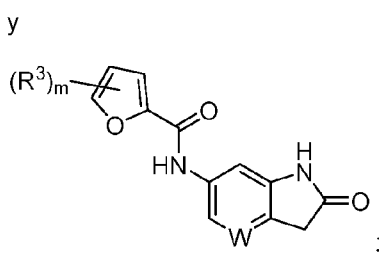
10



15 En una realización, un compuesto de Fórmula VII-a se selecciona de:

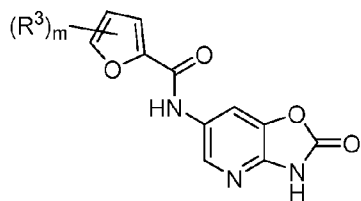


20

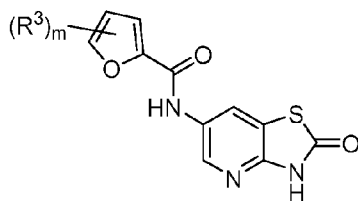


25 en las que todas las variables son como se definen aquí.

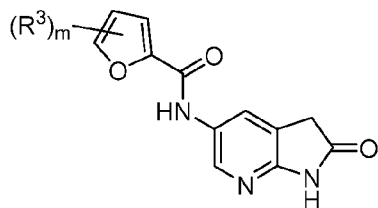
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula VII-b, Fórmula VII-c y Fórmula VII-d:



(VII-b),



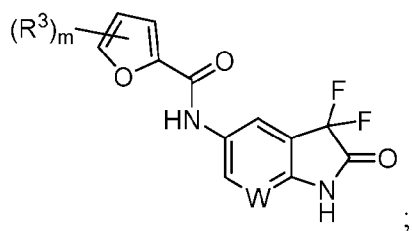
(VII-c),_y



(VII-d);

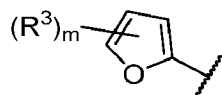
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula VII-e:

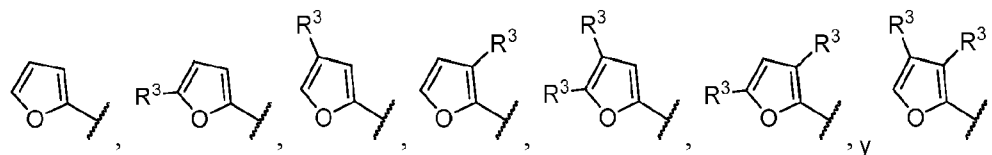


en la que todas las variables son como se definen aquí.

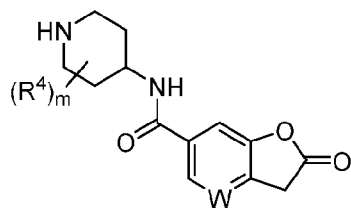
En una realización de una cualquiera de Fórmula VII-a a VII-e,



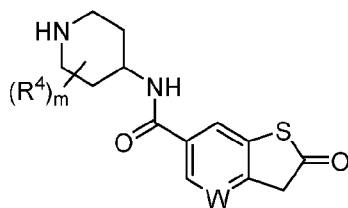
se selecciona de:



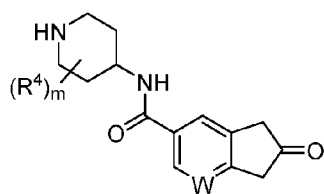
En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



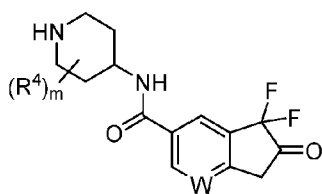
(VIII-a),



(VIII-b),



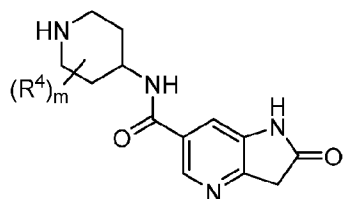
(VIII-c), y l



(VIII-d);

en las que todas las variables son como se definen aquí.

- 5 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula VIII-e):

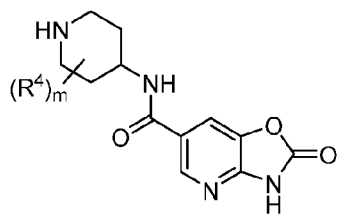


(VIII-e);

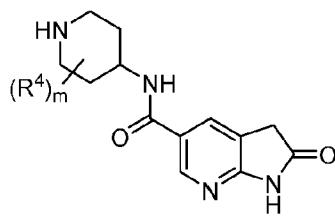
en la que todas las variables son como se definen aquí.

10

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula VIII-f y Fórmula VIII-g:



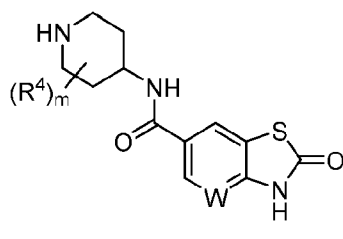
(VIII-f), y l



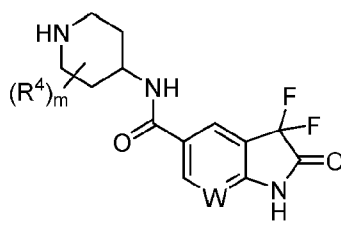
(VIII-g);

- 15 en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula VIII-h y VIII-i:



(VIII-h), y

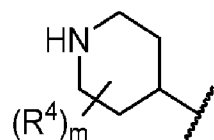


(VIII-i);

20

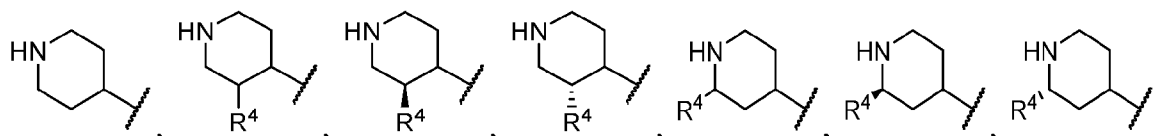
en las que todas las variables son como se definen aquí.

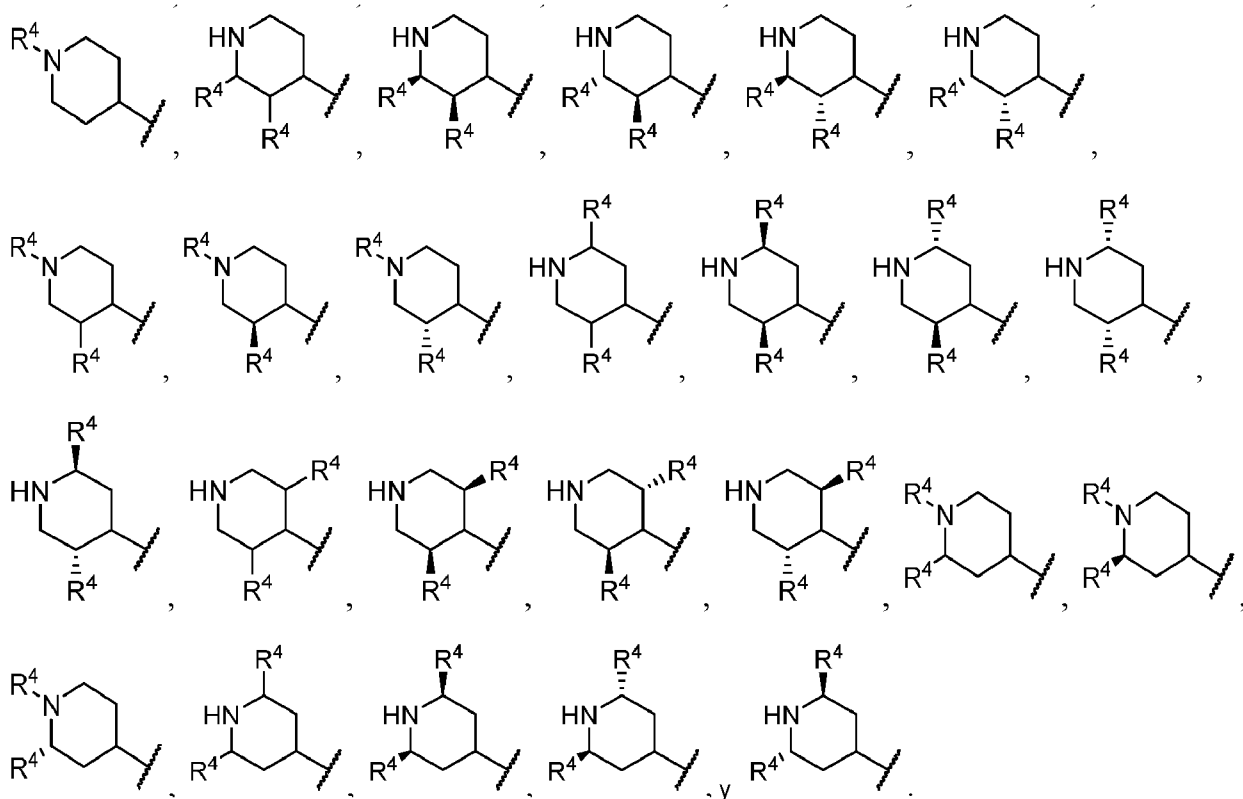
En una realización de una cualquiera de Fórmula VIII-a a VIII-i,



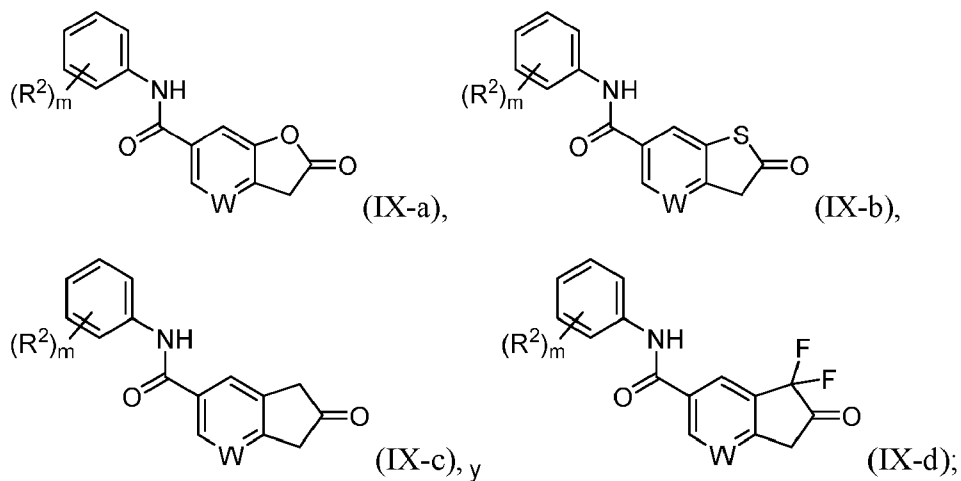
25

se selecciona de:



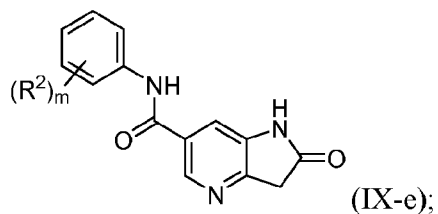


10 En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



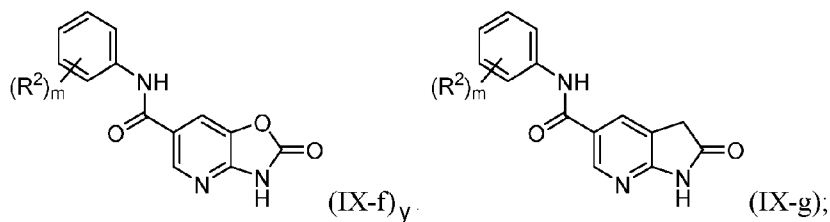
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IX-e:



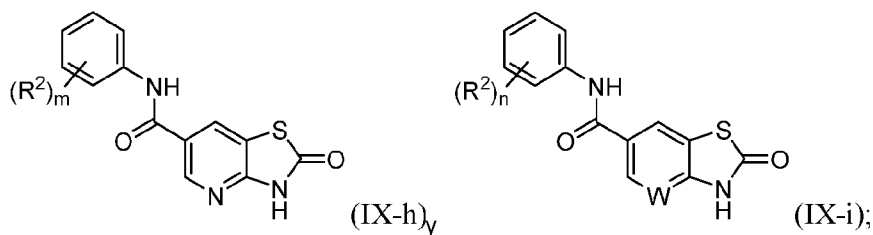
en la que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IX-f y IX-g:



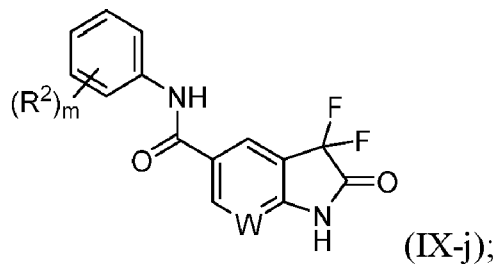
5 en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IX-h y IX-i:



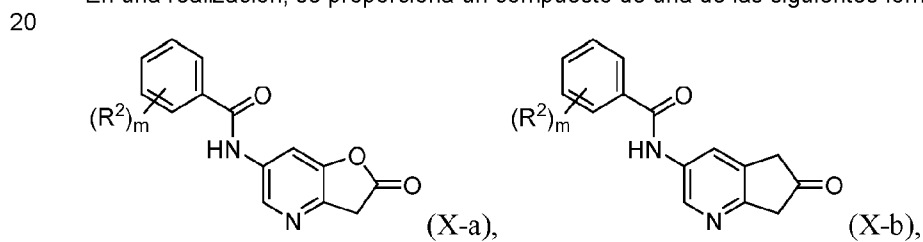
10 en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IX-j:

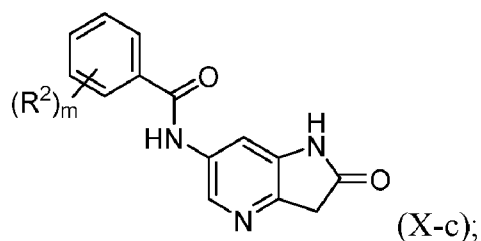


15 en la que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

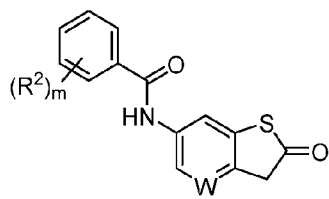


y

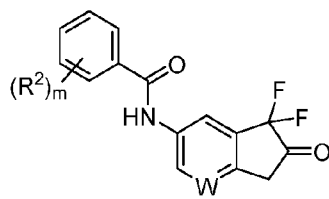


25 en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula X-d o X-e:



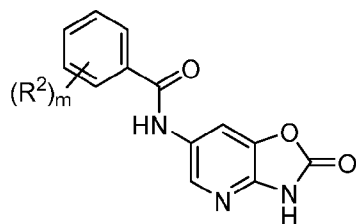
(X-d)_y



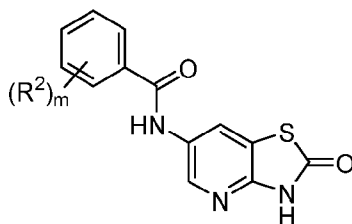
(X-e);

5 en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

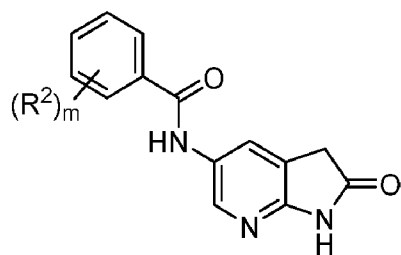


(X-f),



(X-g),

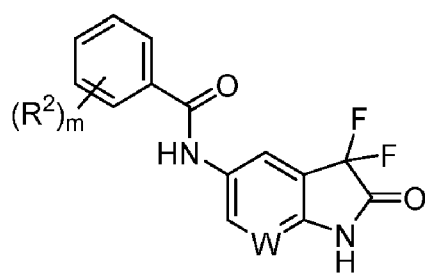
10 y



(X-h);

15 en las que todas las variables son como se definen aquí.

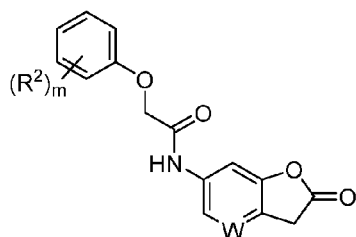
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula X-i:



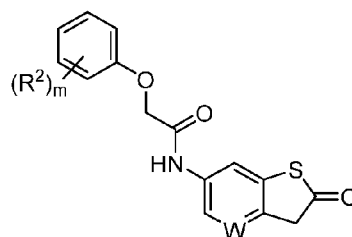
(X-i);

20 en la que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

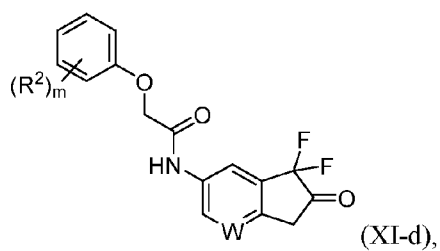
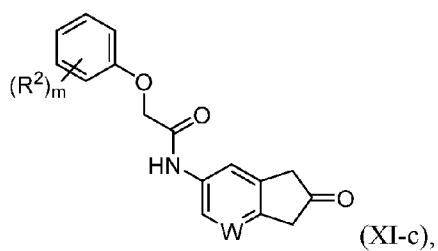


(XI-a),

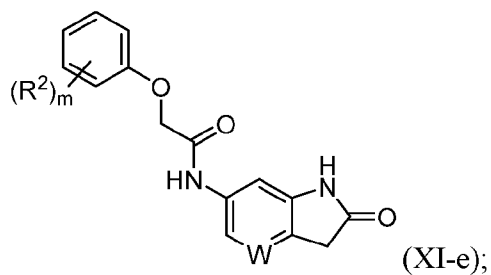


(XI-b),

25

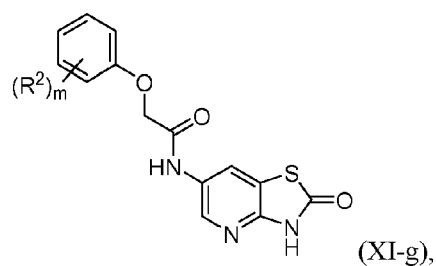
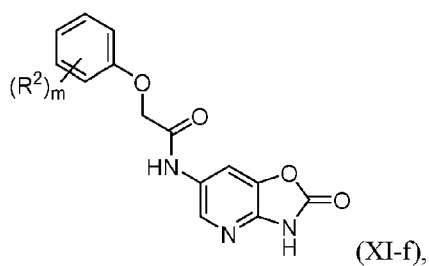


y

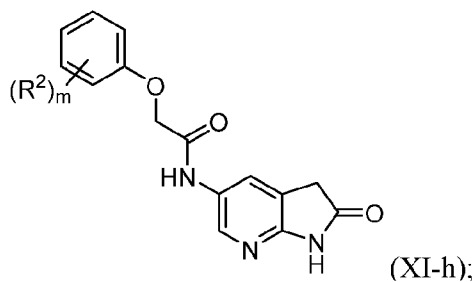


en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

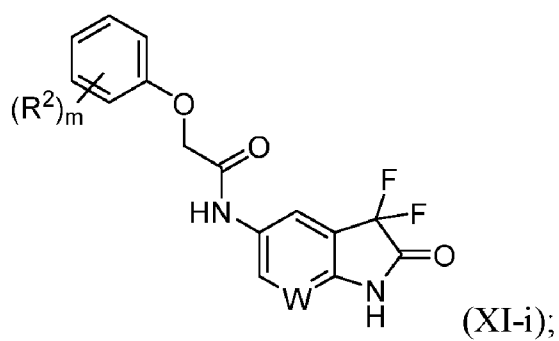


y



en las que todas las variables son como se definen aquí.

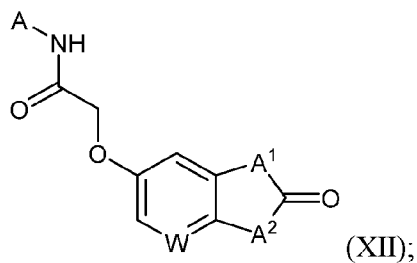
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula XI-i:



en la que todas las variables son como se definen aquí.

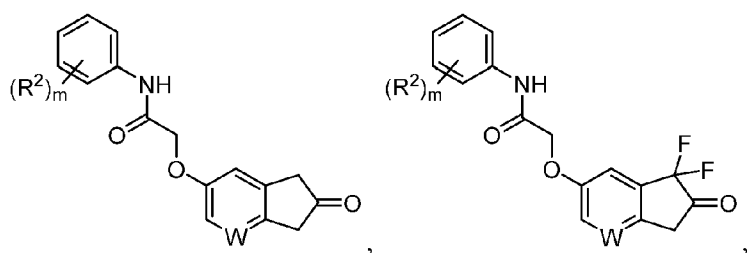
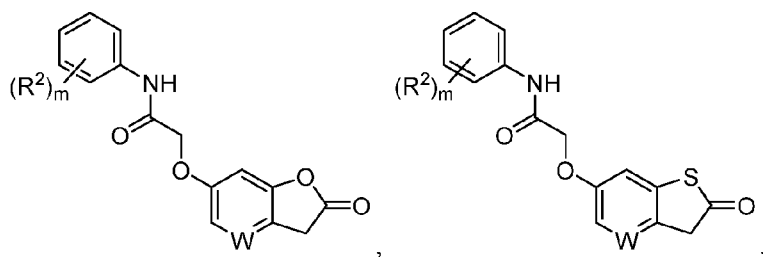
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula XII:

5



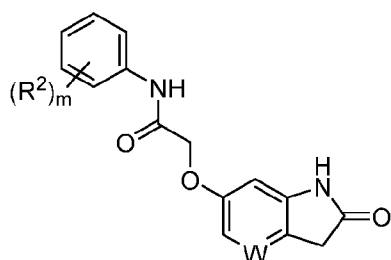
en la que todas las variables son como se definen aquí.

10 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula XII seleccionado de:

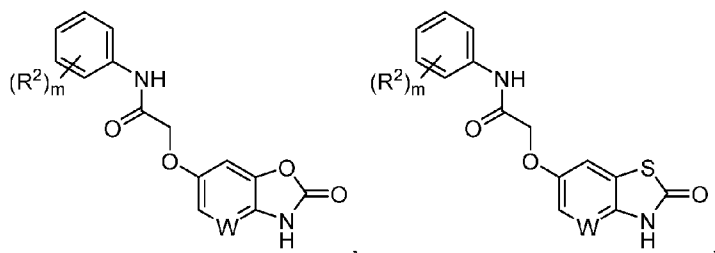


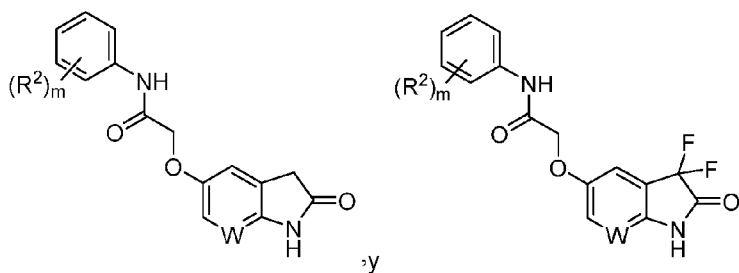
15

y

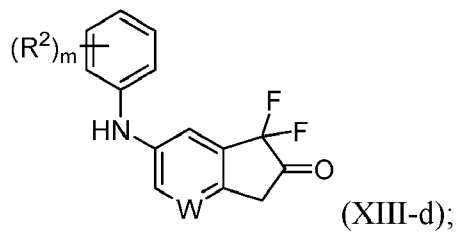
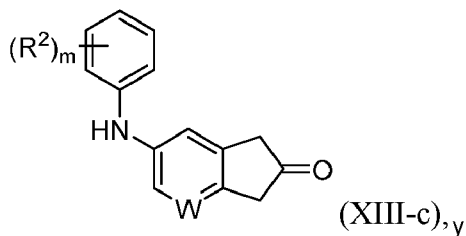
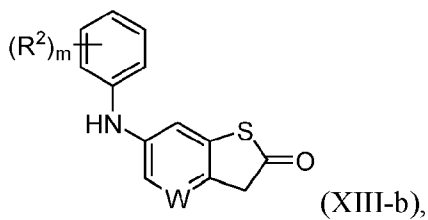
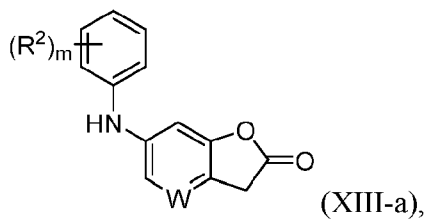


20 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula XII seleccionado de:



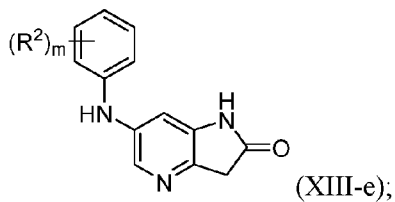


En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



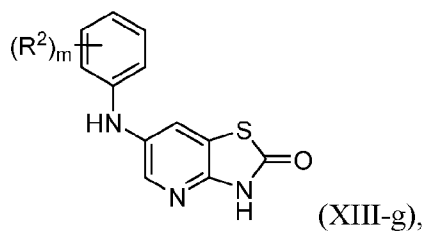
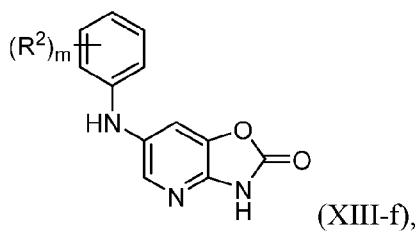
en las que todas las variables son como se definen aquí.

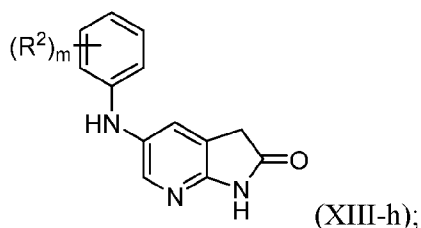
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula XIII-e:



en la que todas las variables son como se definen aquí.

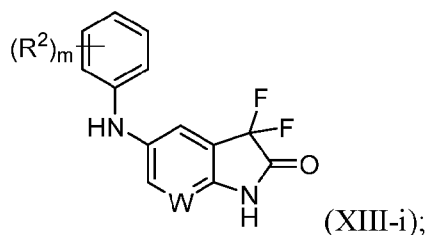
En una realización, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:





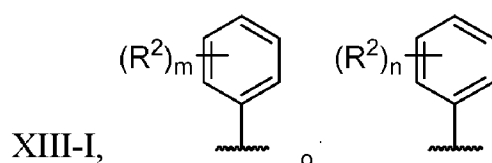
en las que todas las variables son como se definen aquí.

5 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula XIII-i:

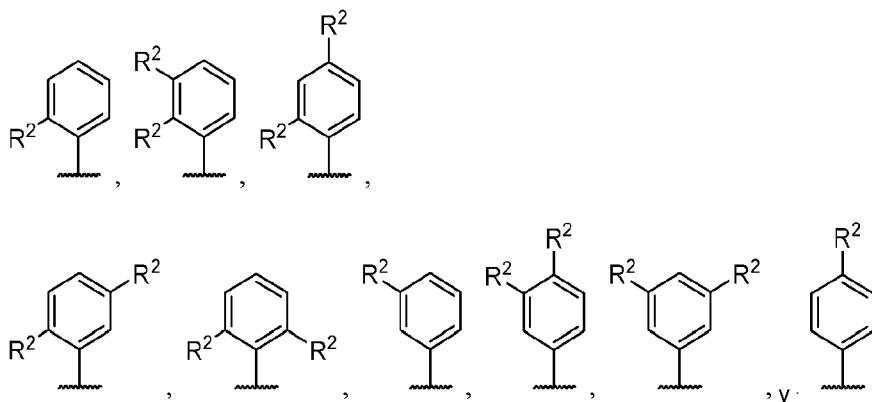


en la que todas las variables son como se definen aquí.

10 En cualquier realización de Fórmula IX-a a IX-j, Xa a X-i, XI-a a XI-i, o XIII-a a



15 se puede seleccionar de:



20 En una realización, la presente invención proporciona sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula XIV como se describe aquí. En una realización particular, la presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula XIV como se describe aquí, especialmente sales de hidrocloreuro. En una realización particular adicional, la presente invención proporciona ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula XIV como se describe aquí. En otra realización particular adicional, la presente invención proporciona compuestos según la Fórmula XIV como se describe aquí.

30 Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes, así como sus solvatos de los compuestos de Fórmula XIV.

Los compuestos de Fórmula XIV pueden contener uno o más centros asimétricos, y por lo tanto se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la

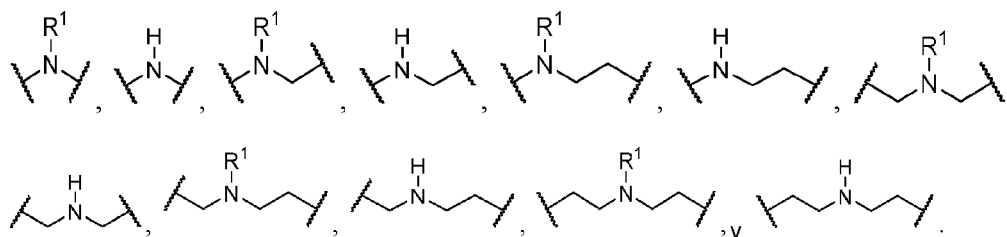
naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos, y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros, en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados, estén incluidos dentro de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas las tales formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita aquí. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

En las realizaciones, en las que se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, enantiómero ópticamente puro significa que el compuesto contiene > 90 % del isómero deseado en peso, particularmente > 95 % del isómero deseado en peso, o más particularmente > 99 % del isómero deseado en peso, dicho porcentaje en peso se basa en el peso total del o de los isómeros del compuesto. Los compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos se pueden preparar mediante síntesis quiralmente selectiva o mediante separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros se puede llevar a cabo en el producto final, o alternativamente en un intermedio adecuado.

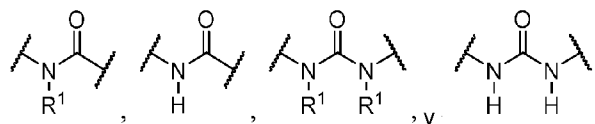
En una realización de Fórmula XIV, Z es un enlace covalente.

En otra realización de Fórmula XIV, Z es C(=O).

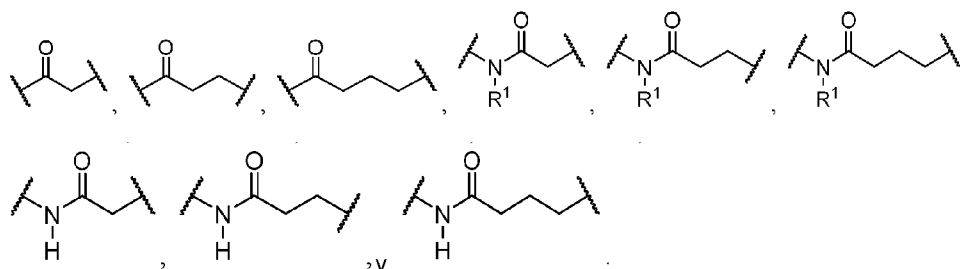
En otra realización de la Fórmula XIV, Z se selecciona de:



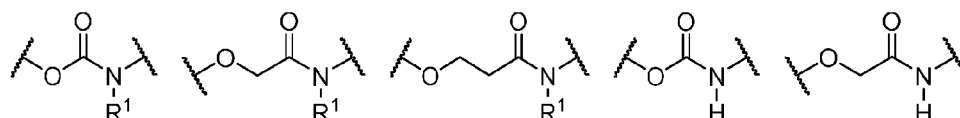
En otra realización de la Fórmula XIV, Z se selecciona de:



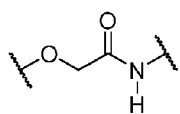
En otra realización de la Fórmula XIV, Z se selecciona de:



En otra realización de la Fórmula XIV, Z se selecciona de:

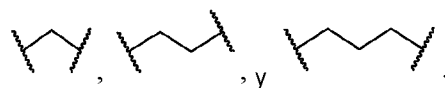


y



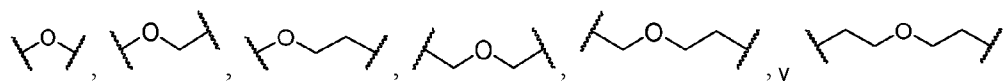
En otra realización de la Fórmula XIV, Z se selecciona de:

5



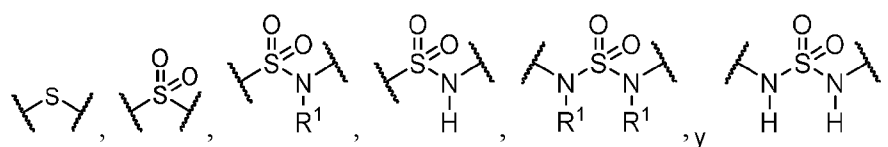
En otra realización de la Fórmula XIV, Z se selecciona de:

10

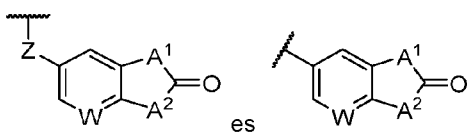


En otra realización de la Fórmula XIV, Z se selecciona de:

15

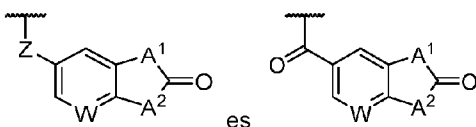


En una realización de Fórmula XIV,



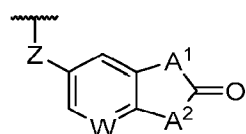
20

En una realización de Fórmula XIV,



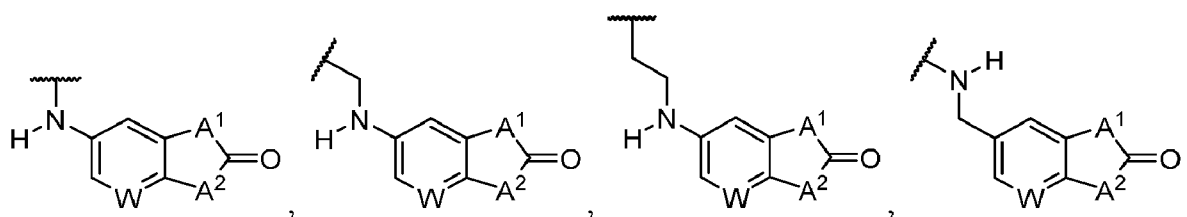
25

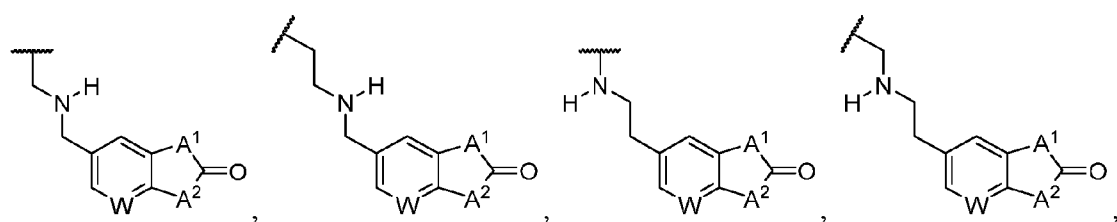
En una realización de Fórmula XIV,



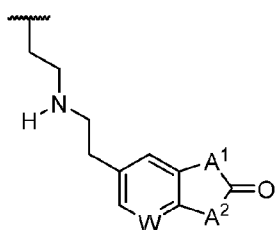
se selecciona de:

30



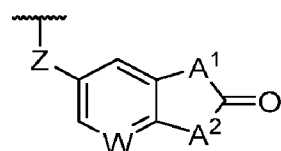


y



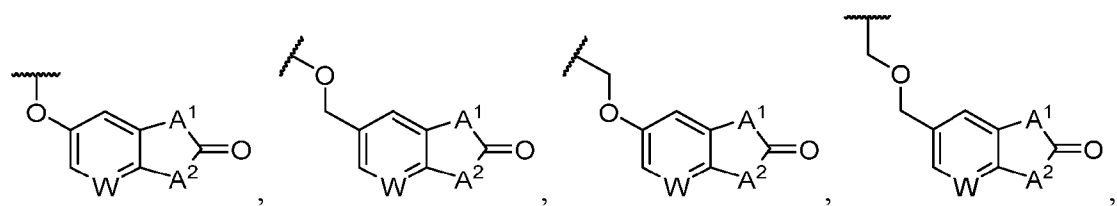
5

En una realización de Fórmula XIV,



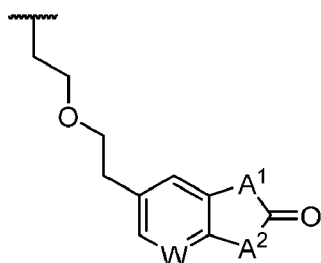
10

se selecciona de:



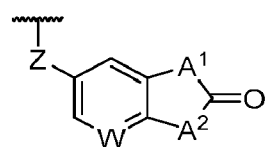
15

y

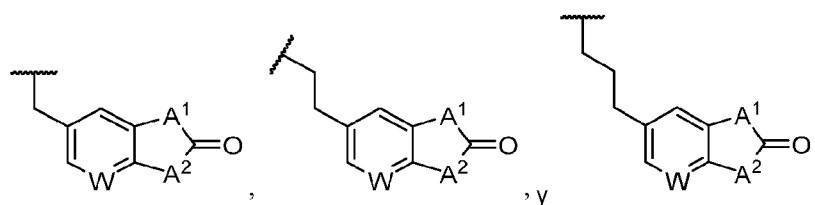


20

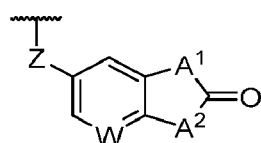
En una realización de Fórmula XIV,



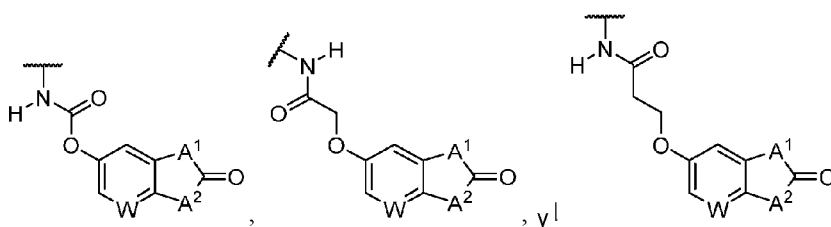
se selecciona de:



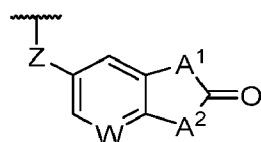
En una realización de Fórmula XIV,



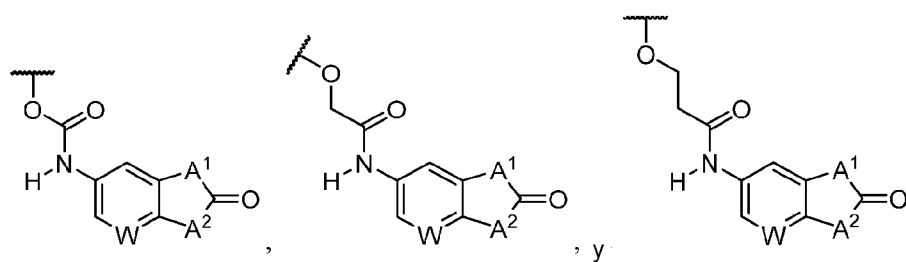
se selecciona de:



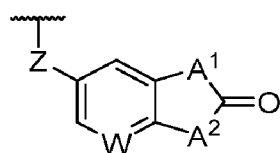
En una realización de Fórmula XIV,



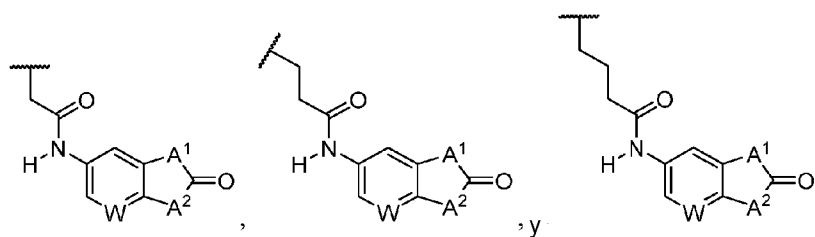
se selecciona de:



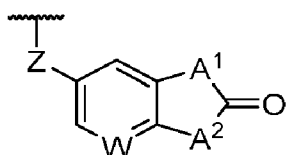
En una realización de Fórmula XIV,



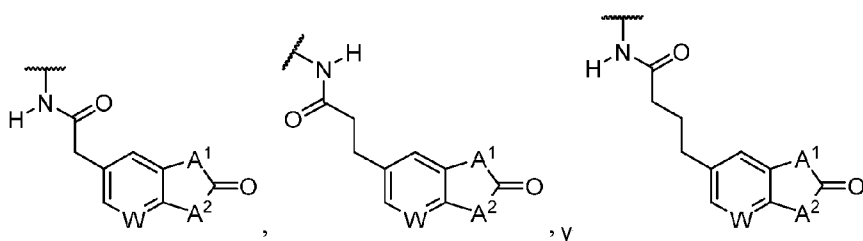
se selecciona de:



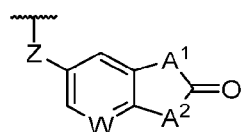
En una realización de Fórmula XIV,



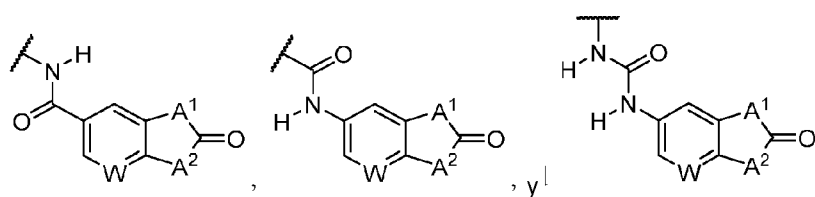
se selecciona de:



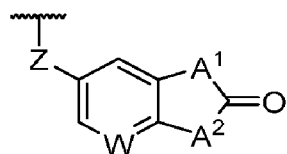
En una realización de Fórmula XIV,



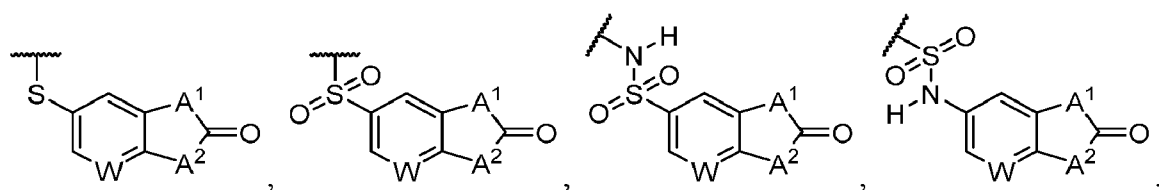
se selecciona de:

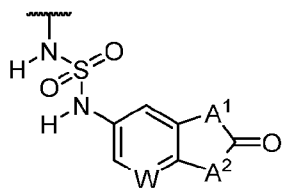


En una realización de Fórmula XIV,



se selecciona de:

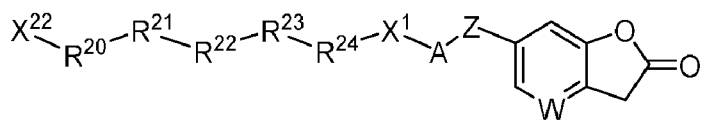
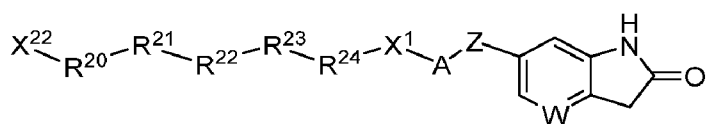




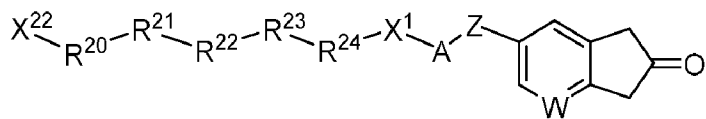
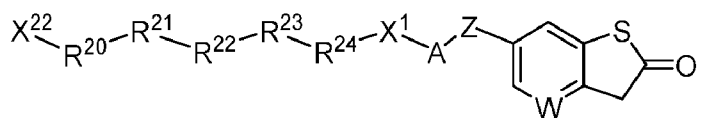
Realizaciones de Fórmula XIV(1)

5

En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

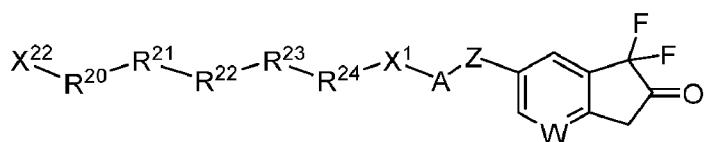


10



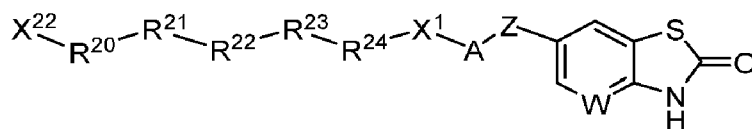
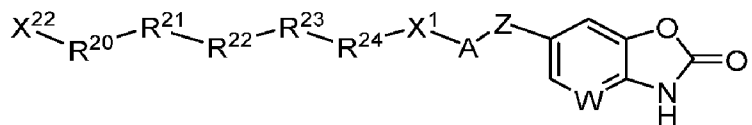
15

y

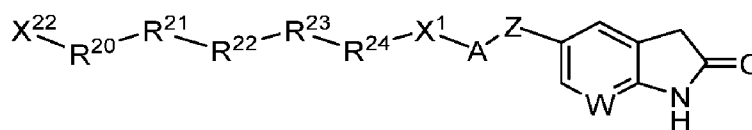


20

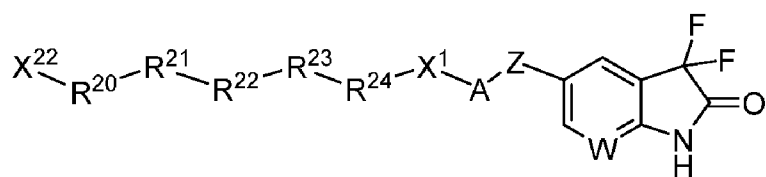
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:



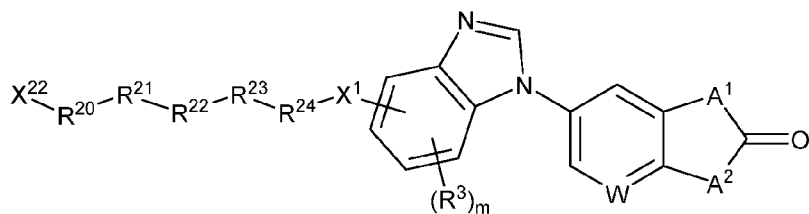
25



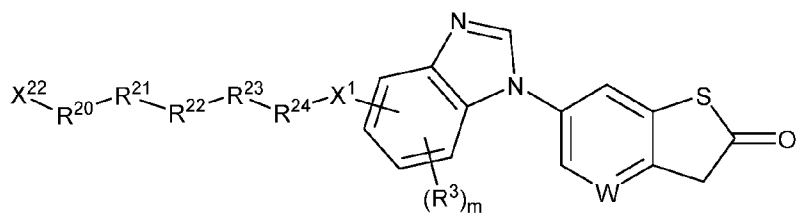
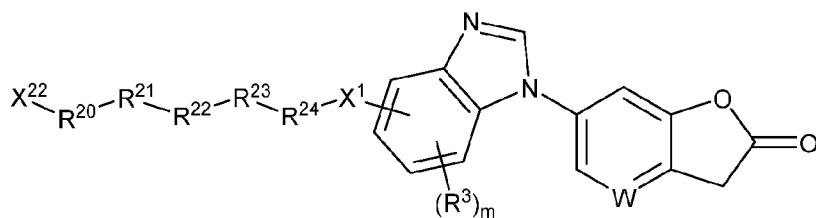
y



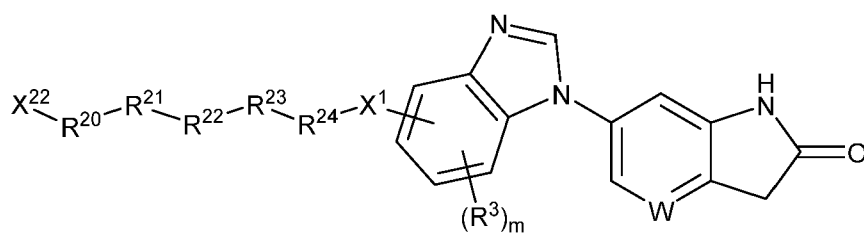
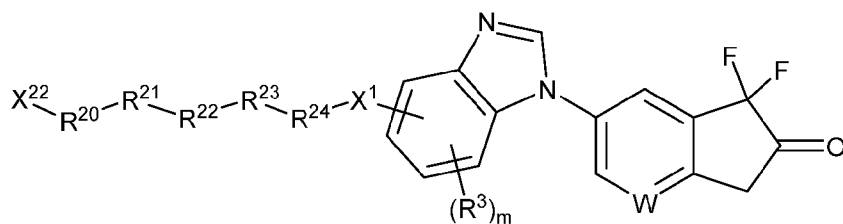
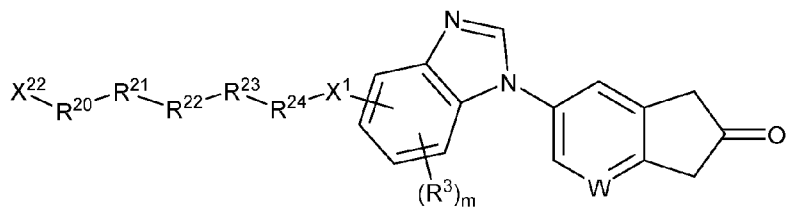
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:



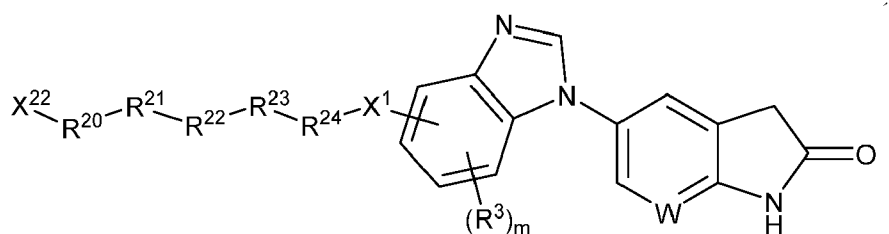
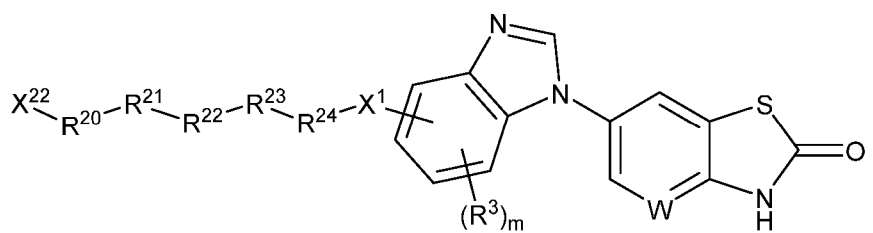
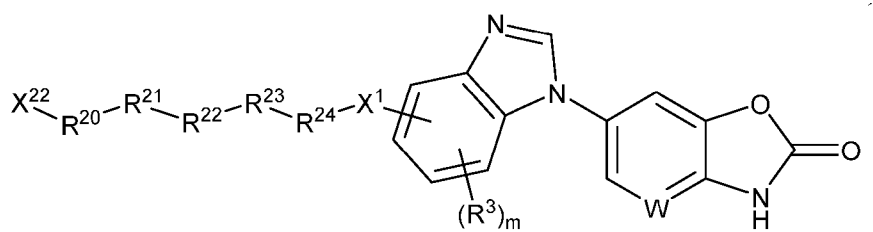
5



10

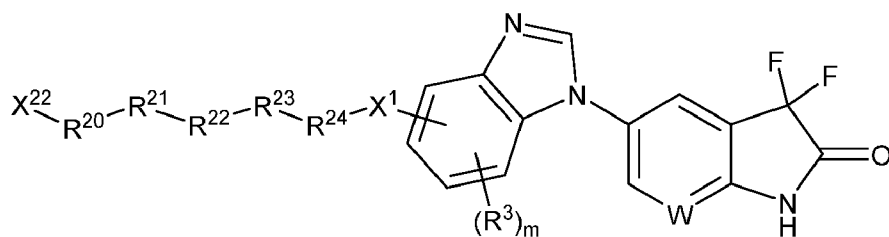


15



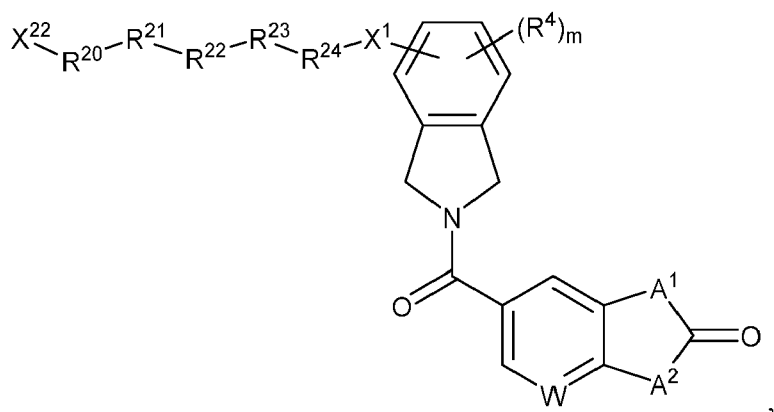
5

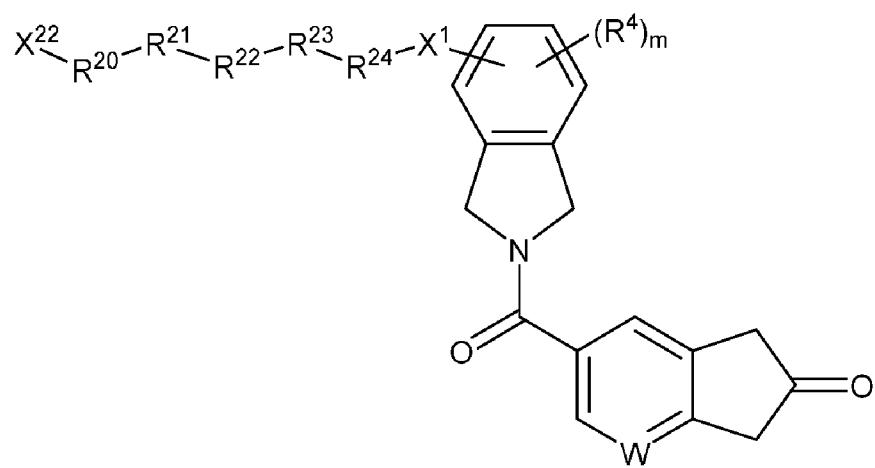
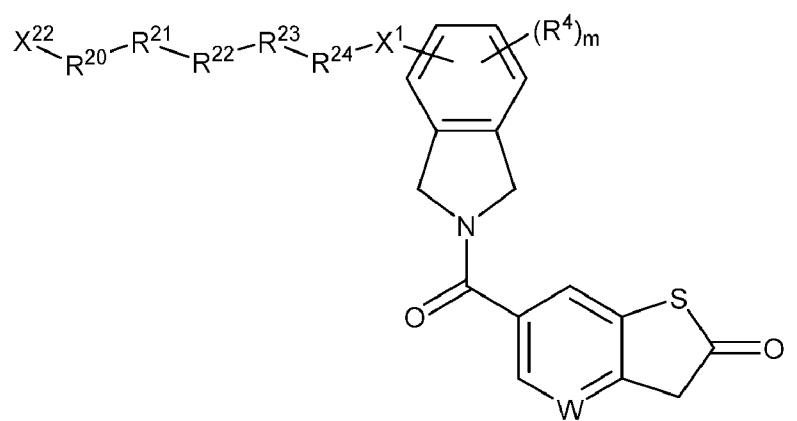
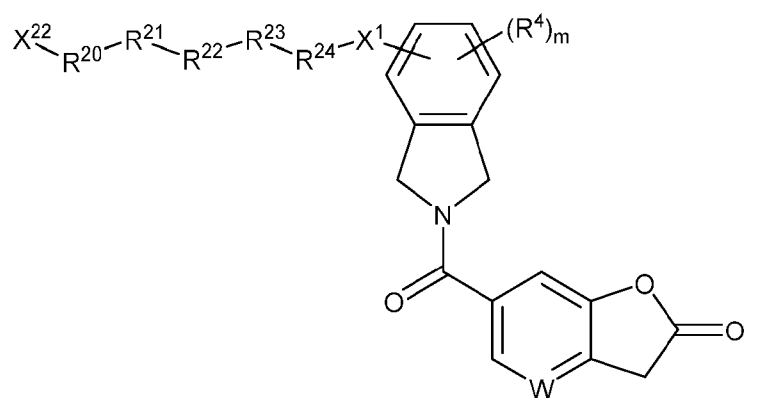
y



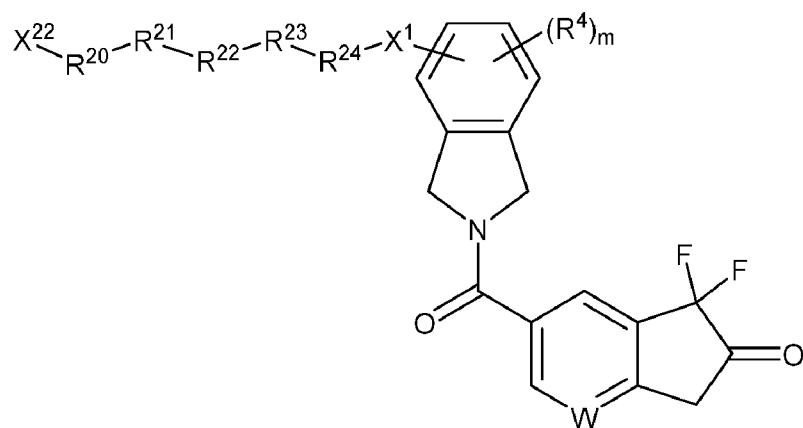
10

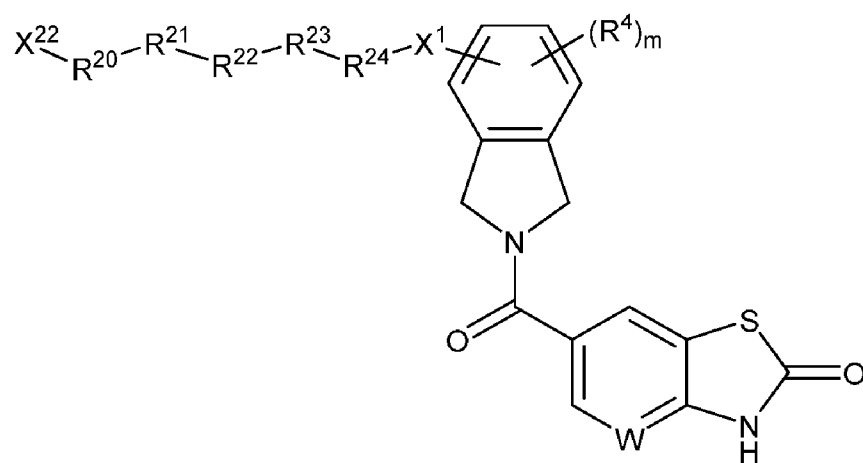
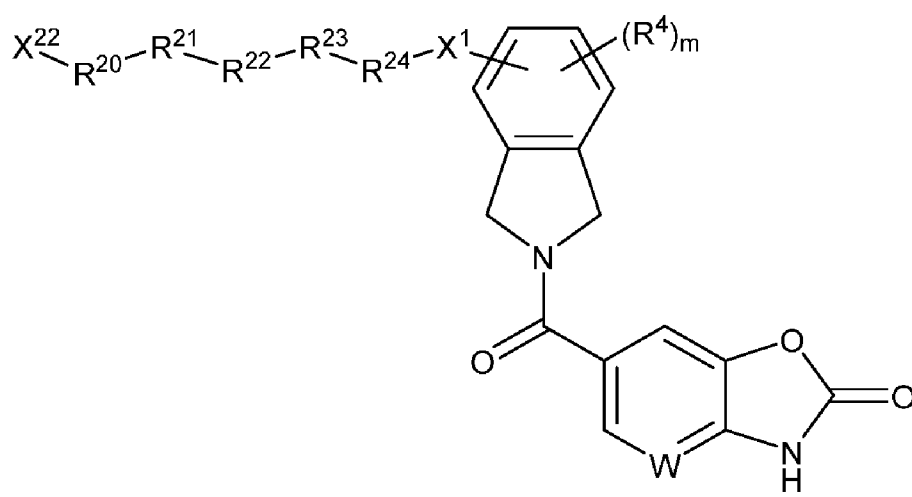
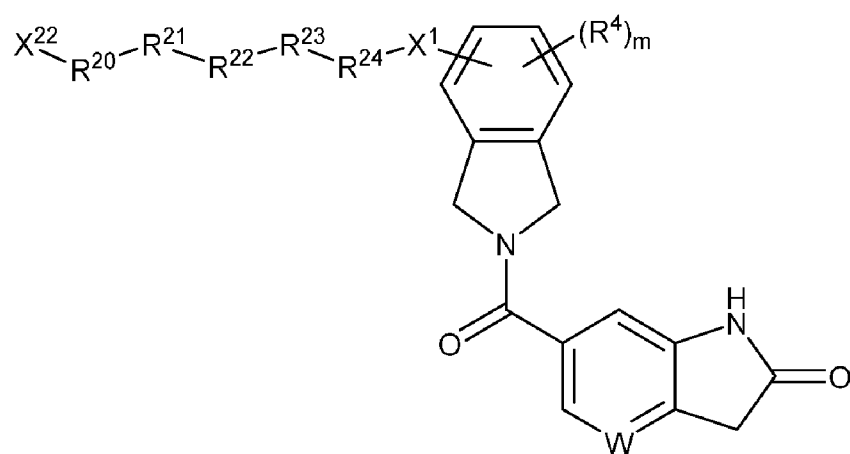
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

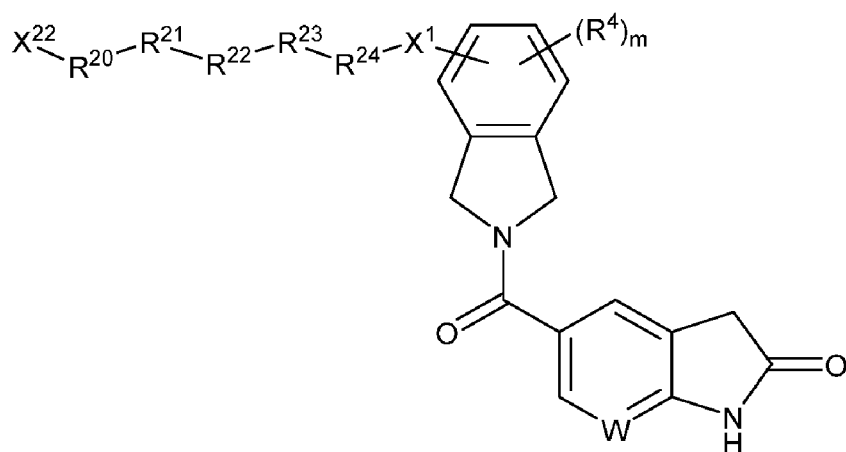




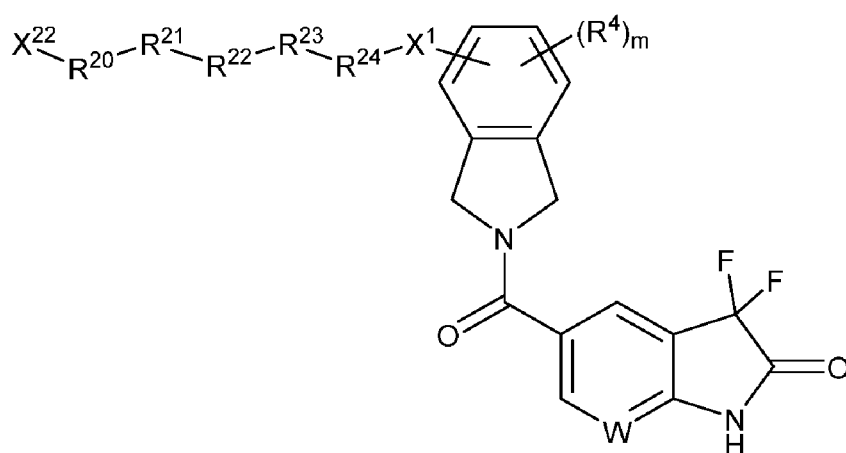
5





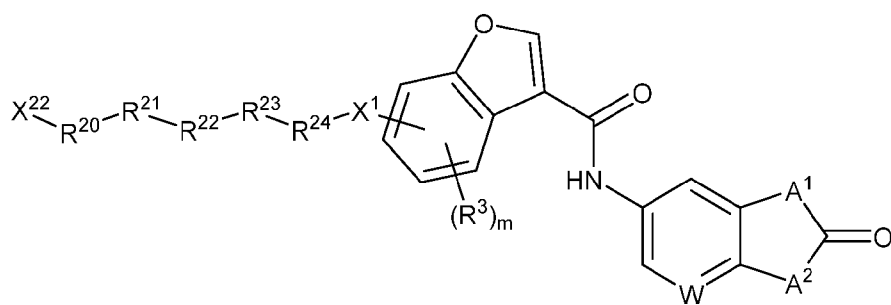


y

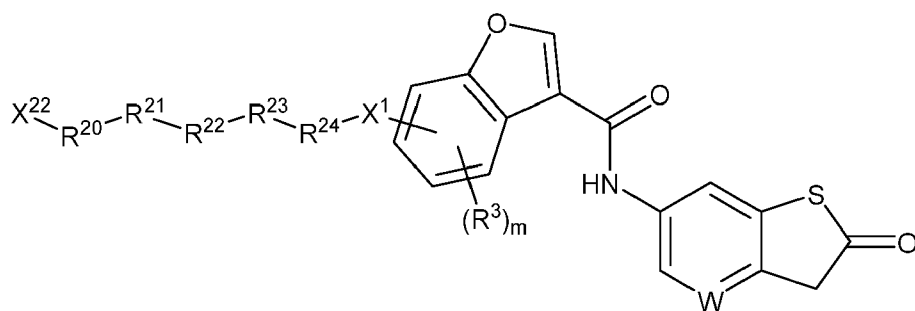


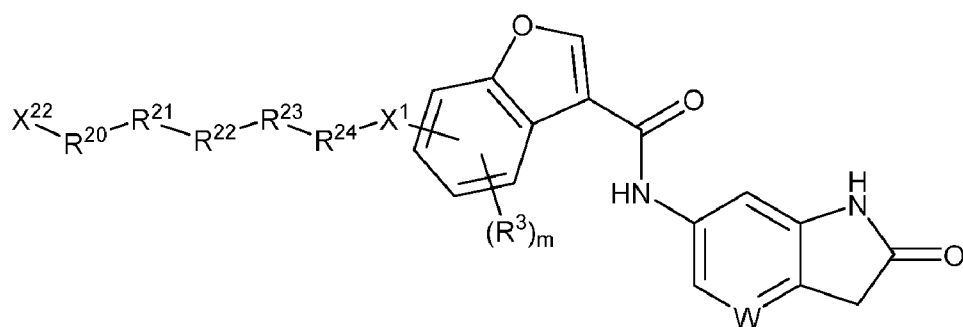
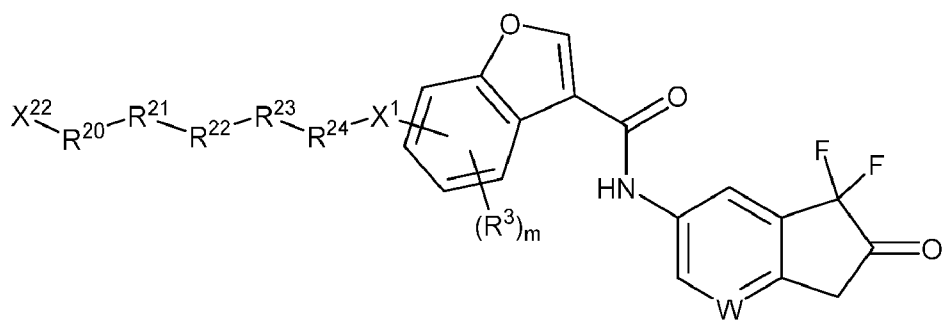
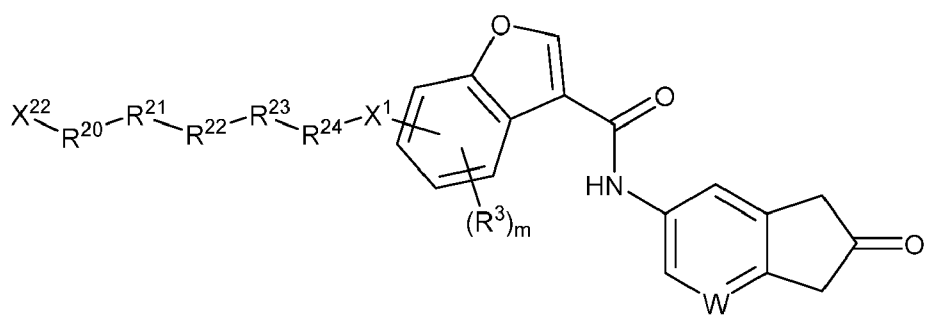
5

En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

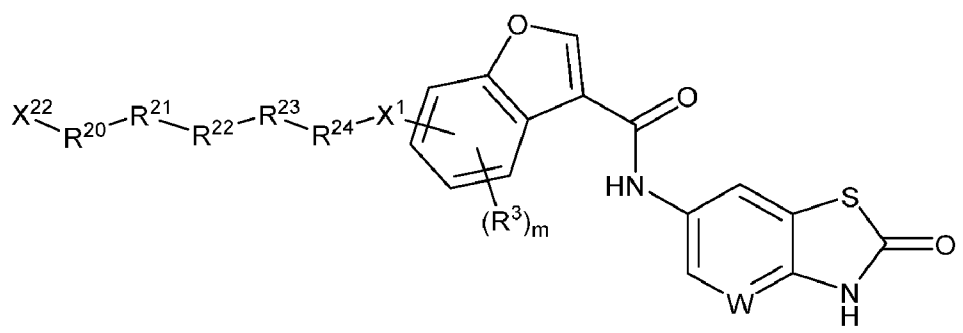
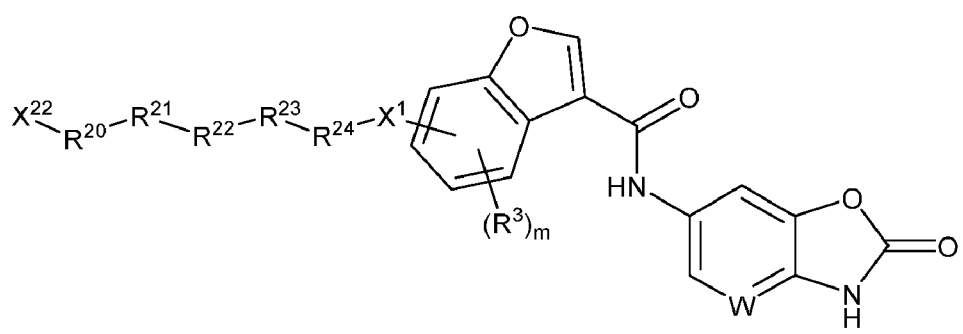


10

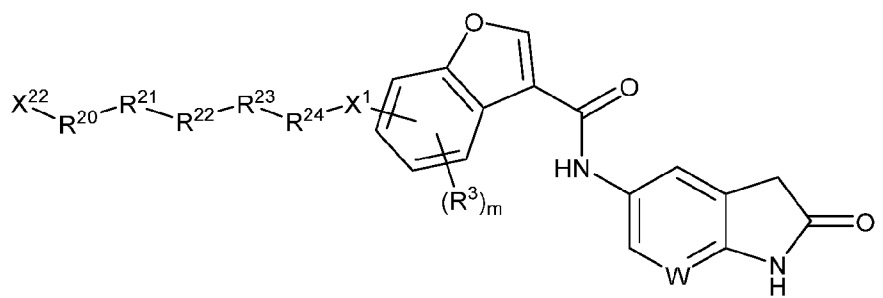




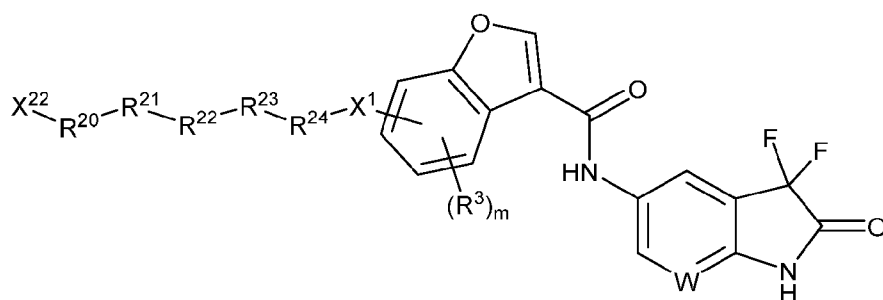
5



10

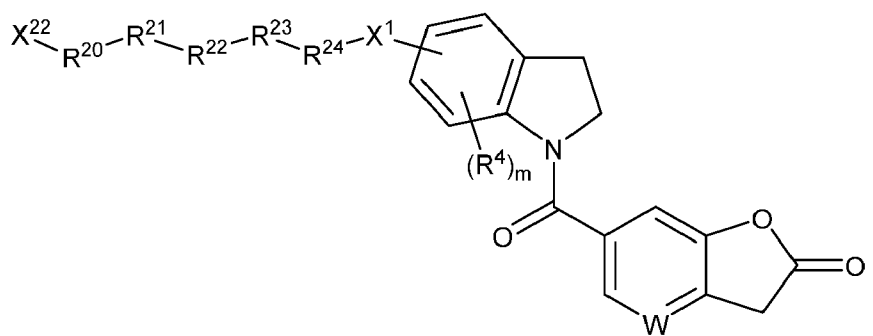


y

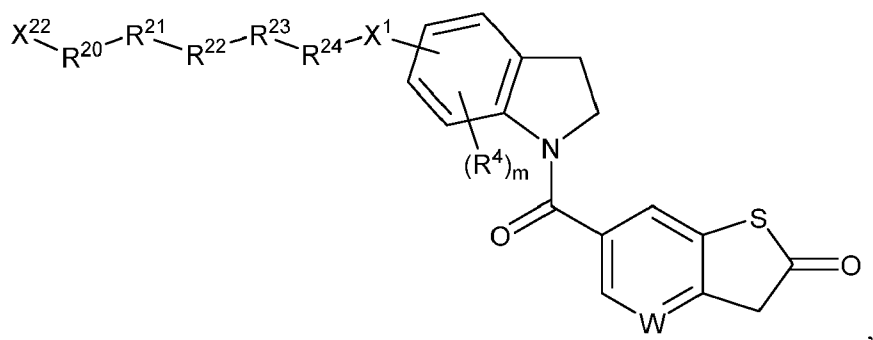


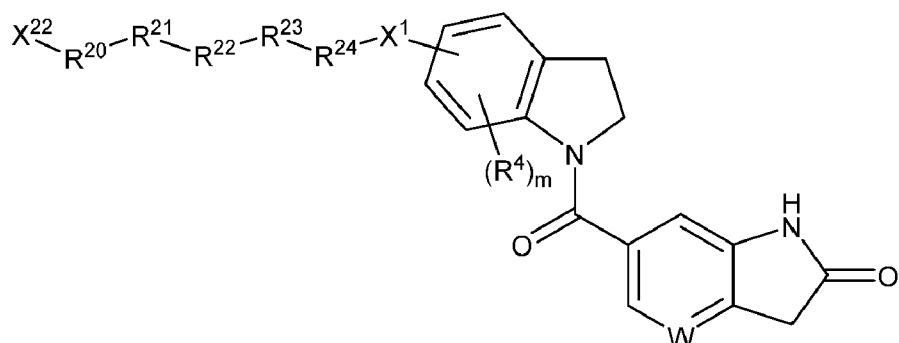
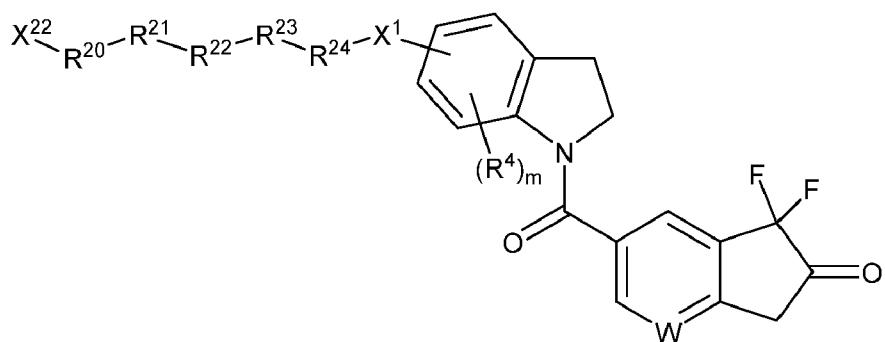
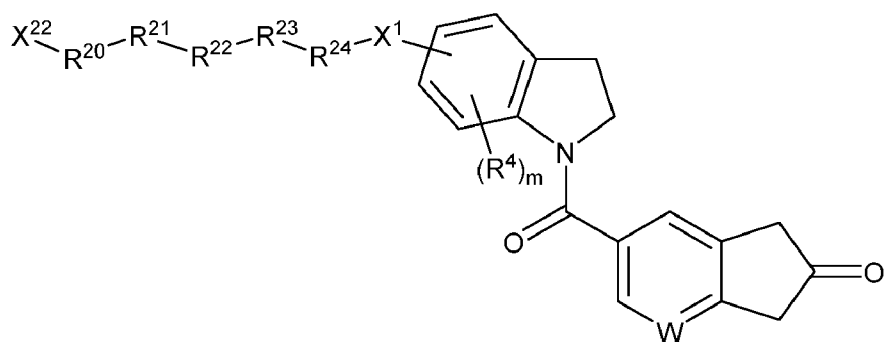
5

En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

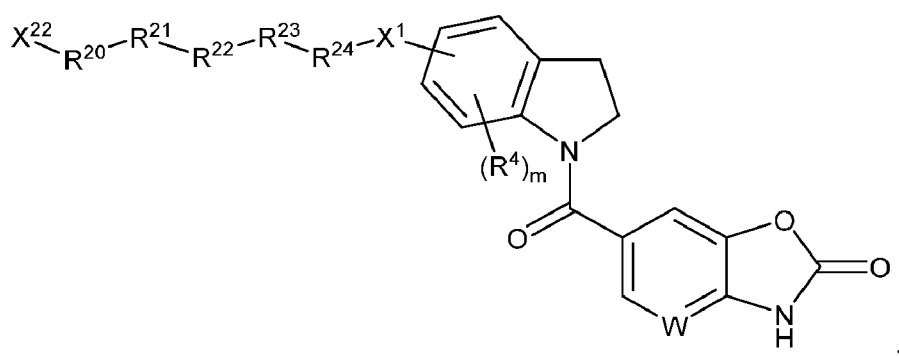


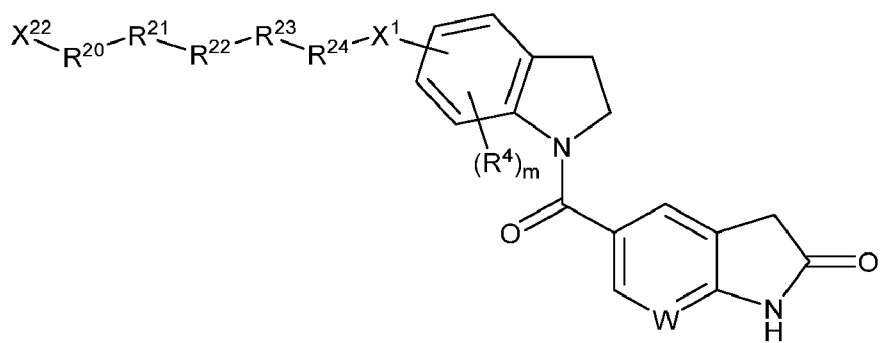
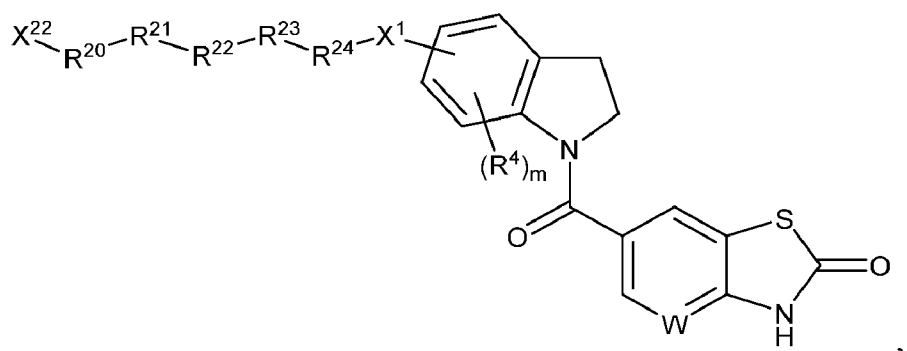
10



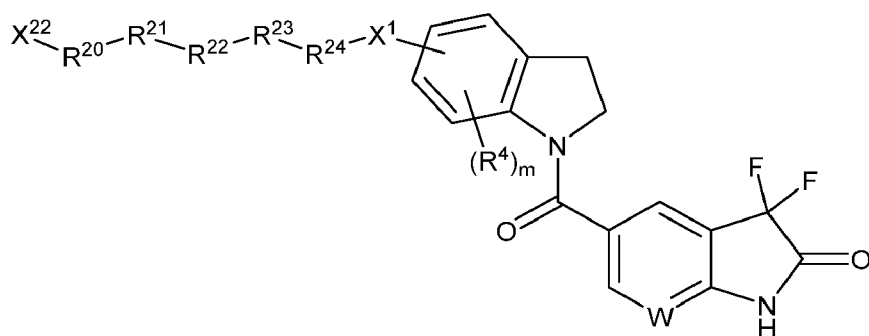


5



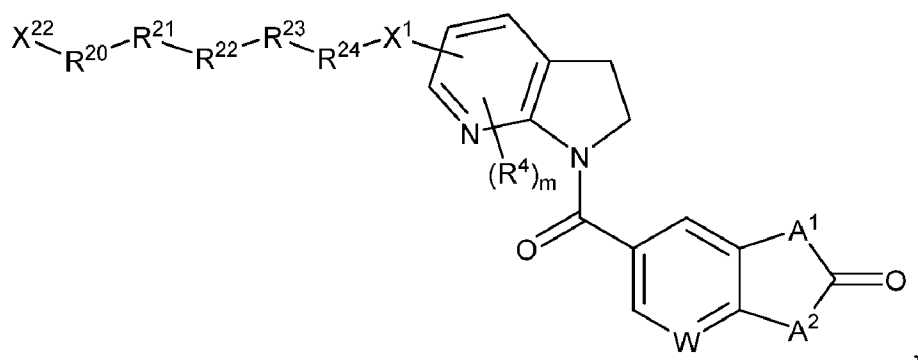


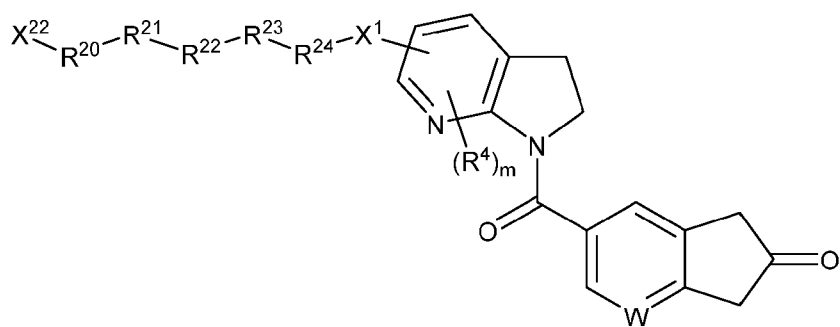
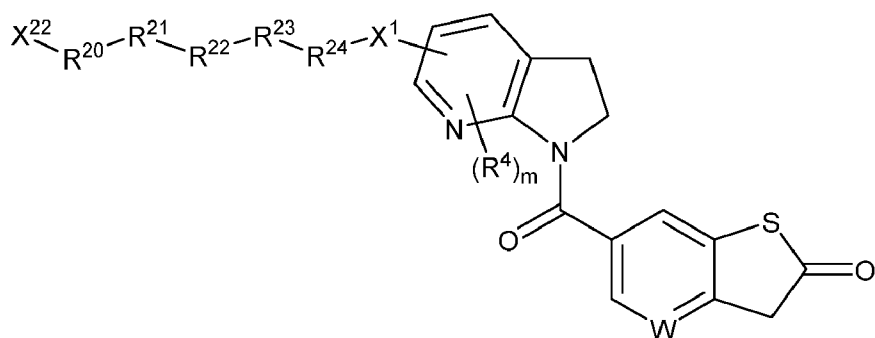
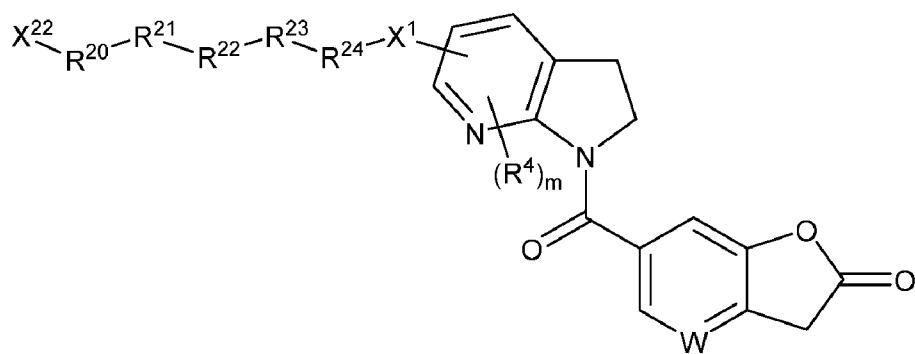
5 y



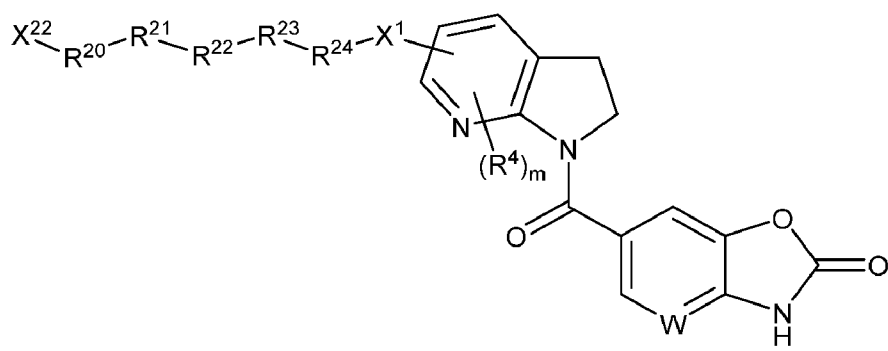
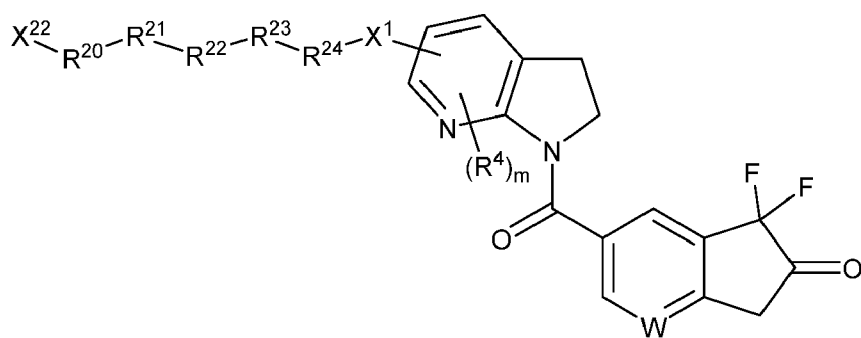
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

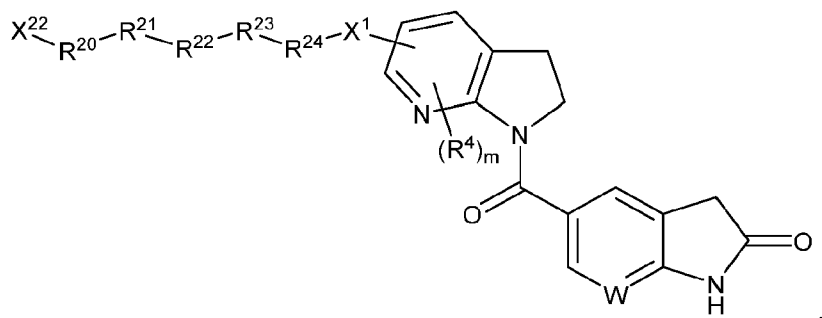
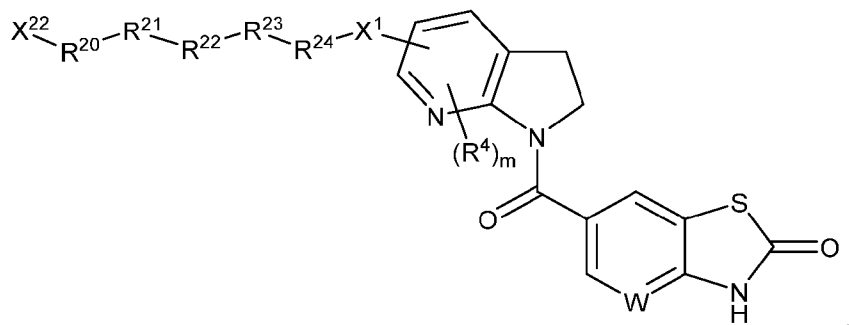
10





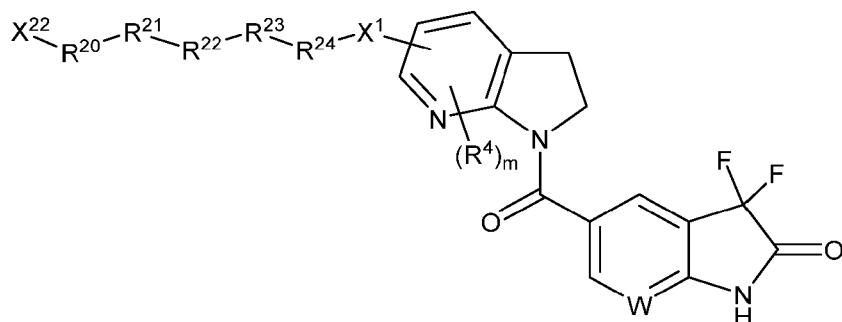
5



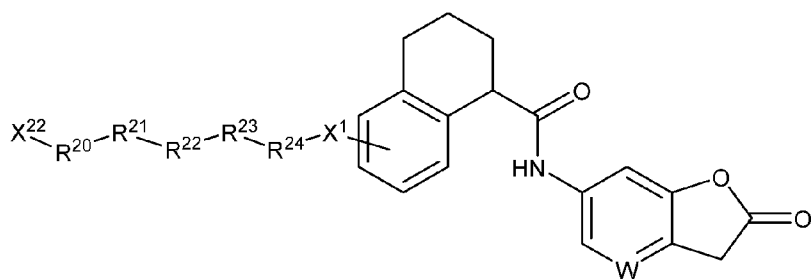
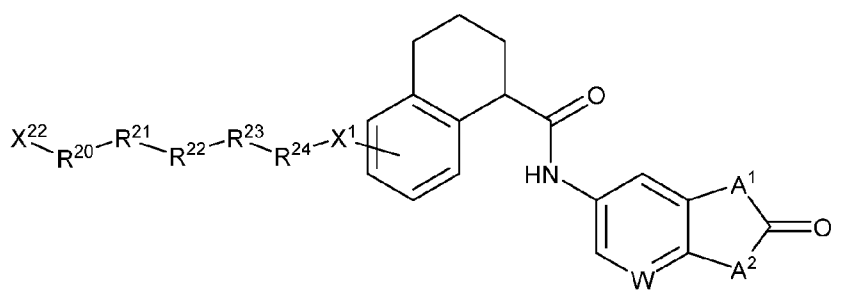


5

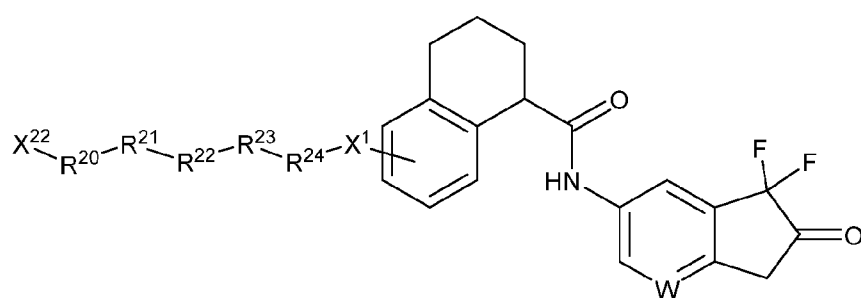
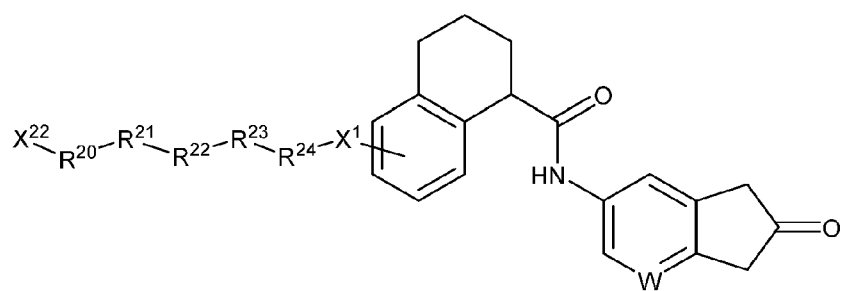
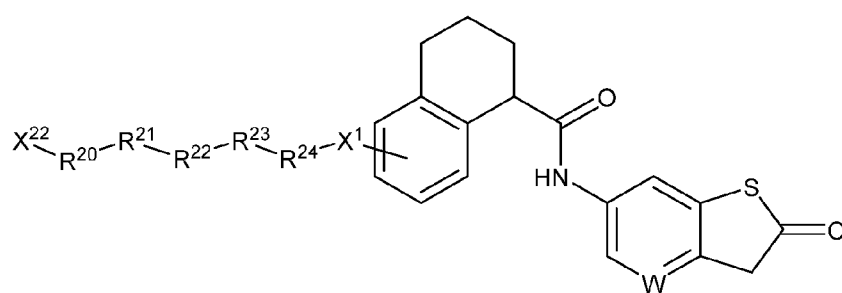
y



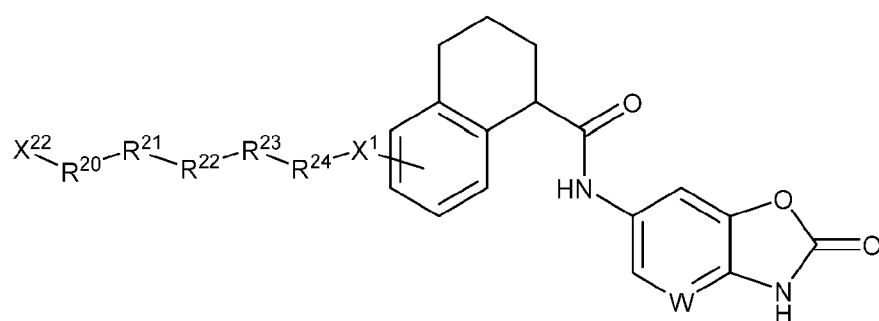
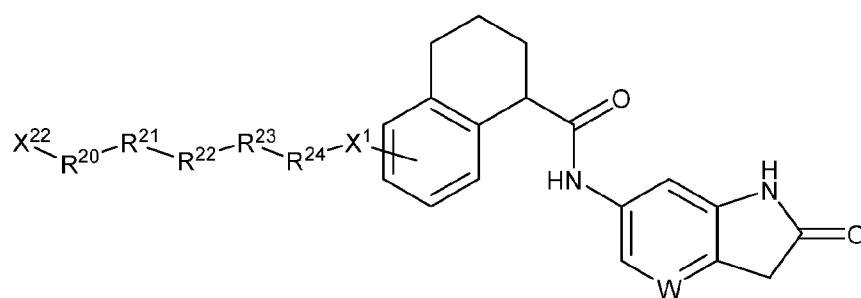
10 En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:



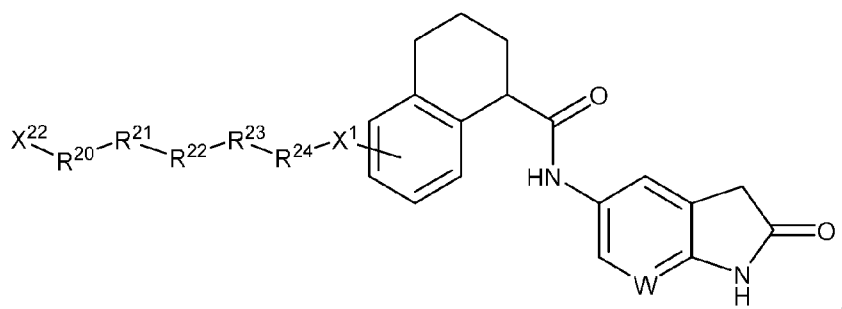
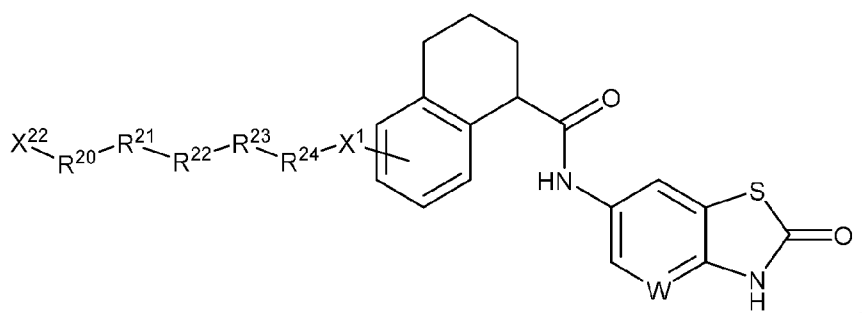
15



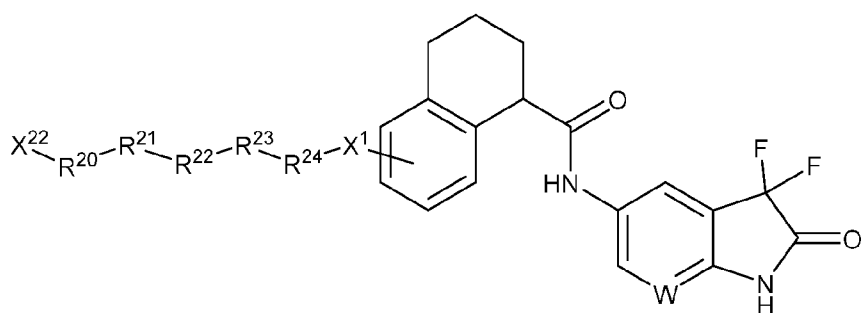
5



10

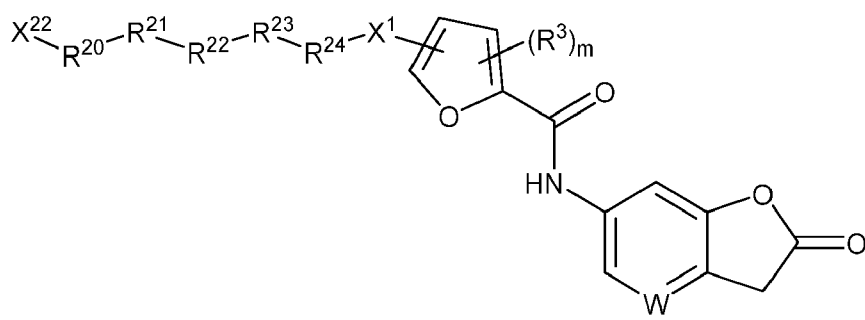
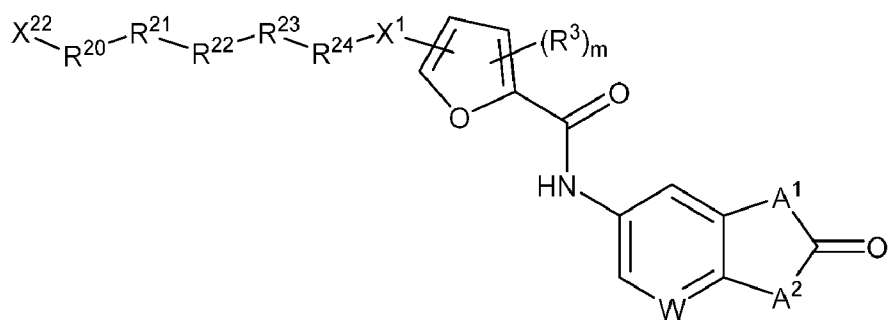


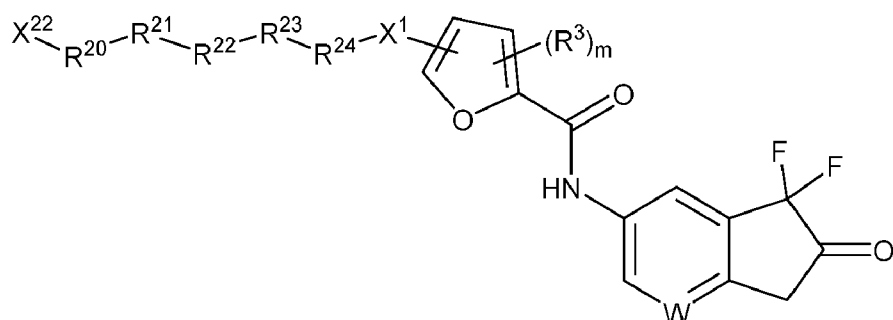
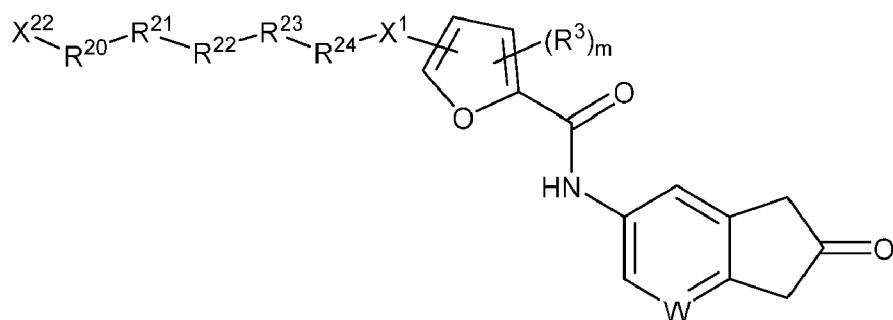
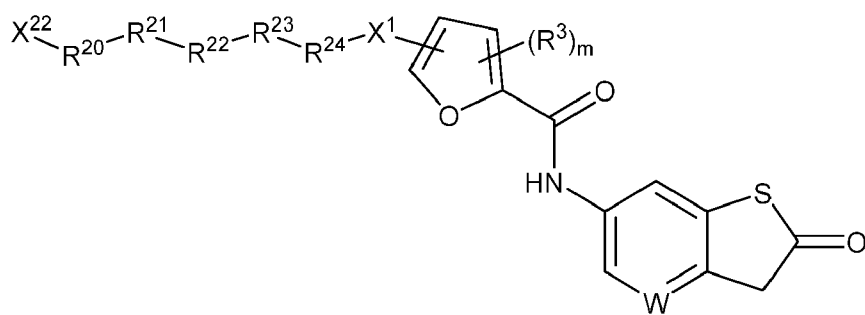
5 y



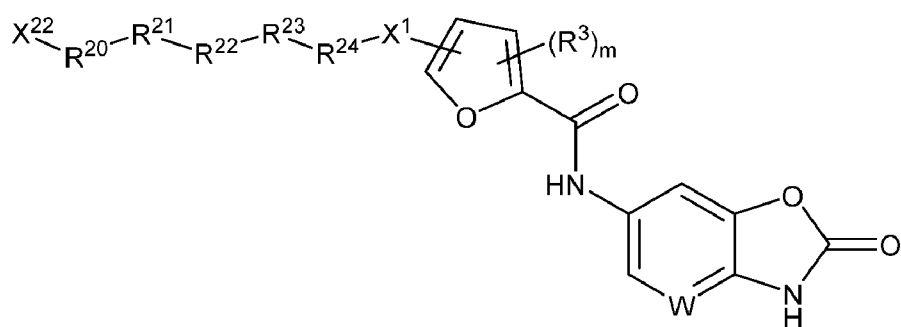
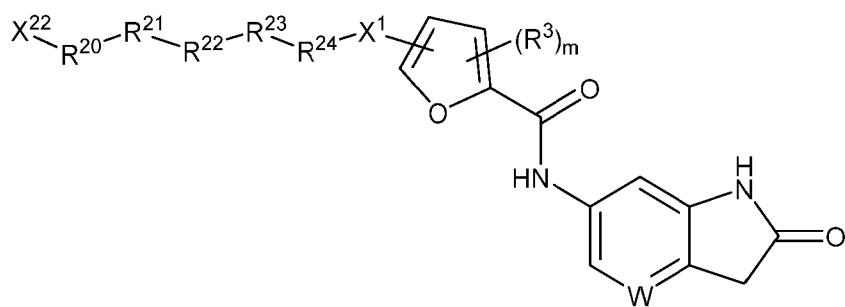
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

10

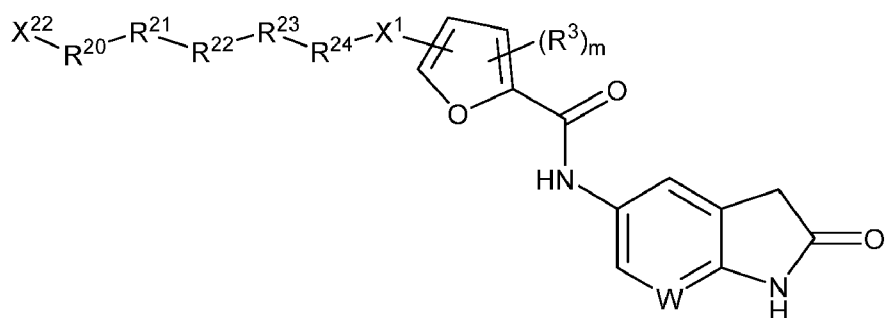
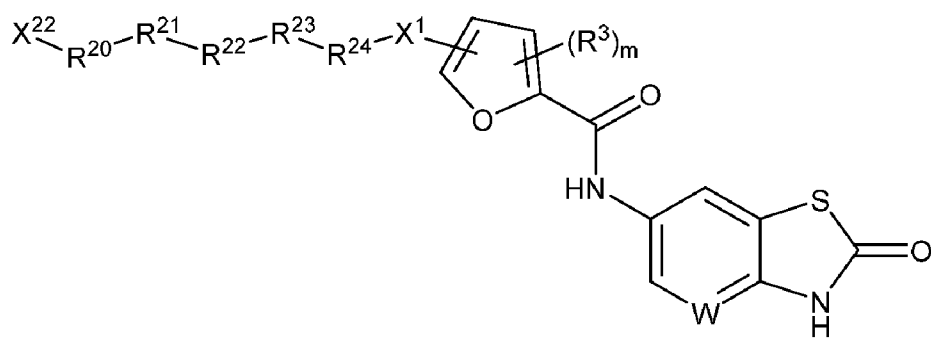




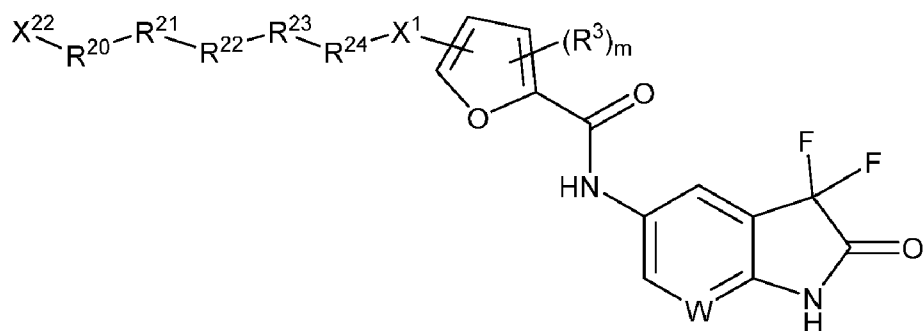
5



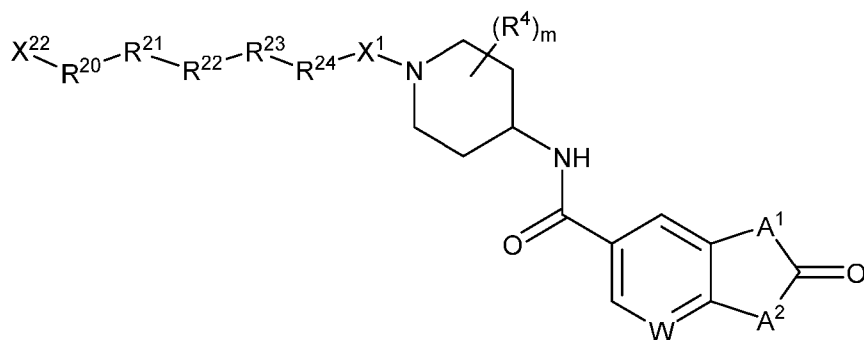
10

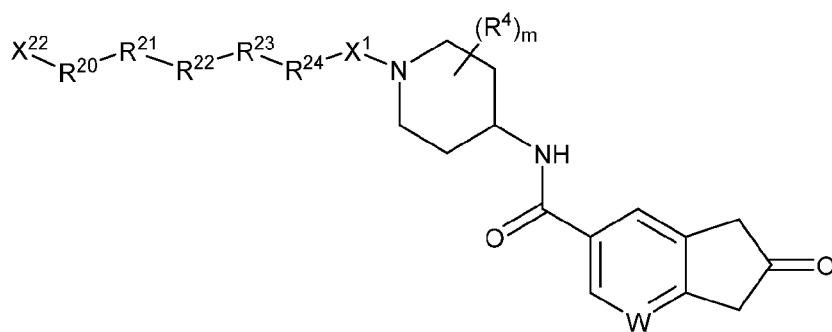
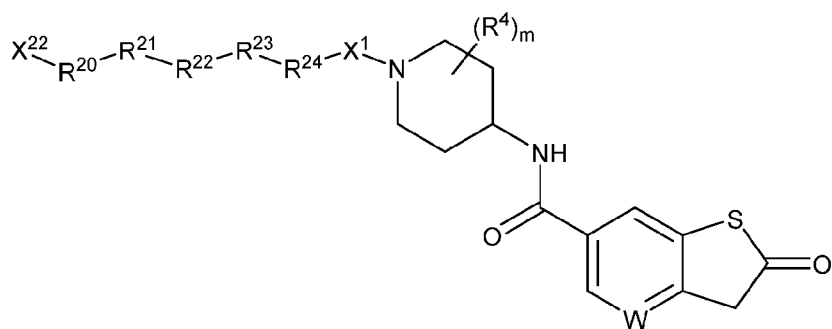
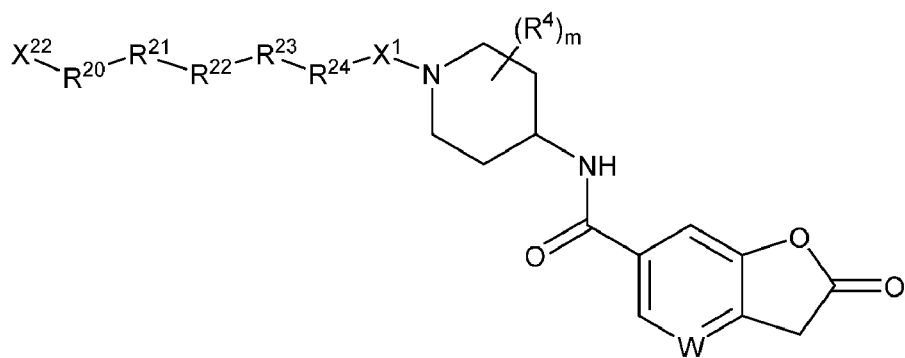


5 y

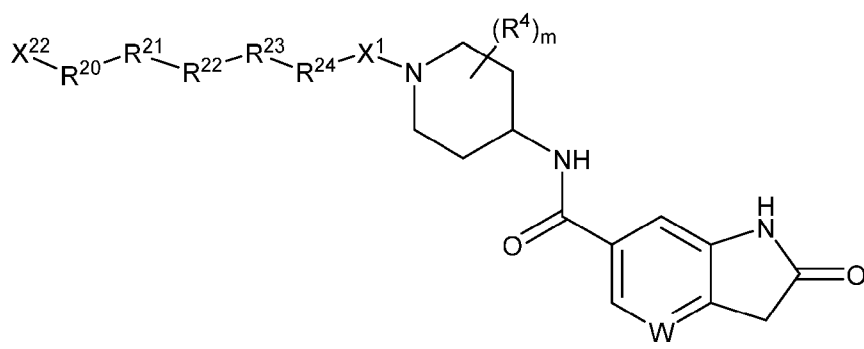
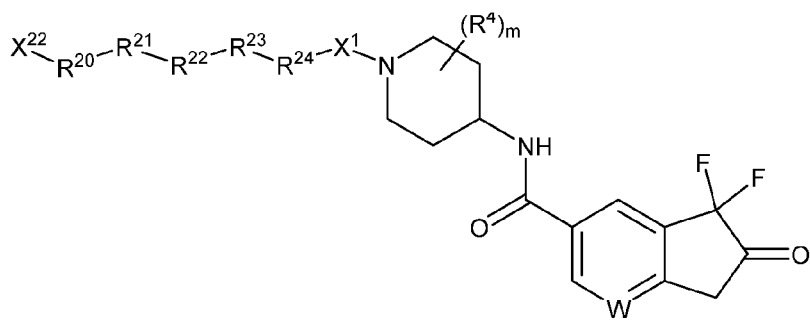


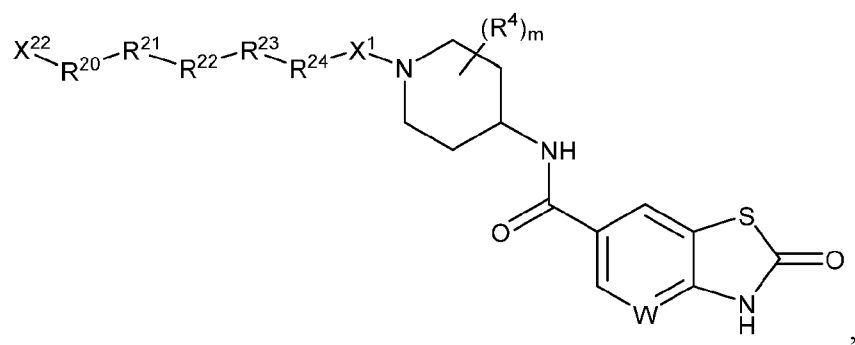
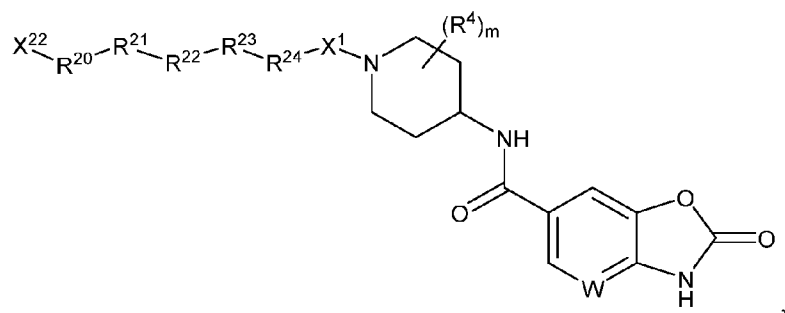
10 En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:



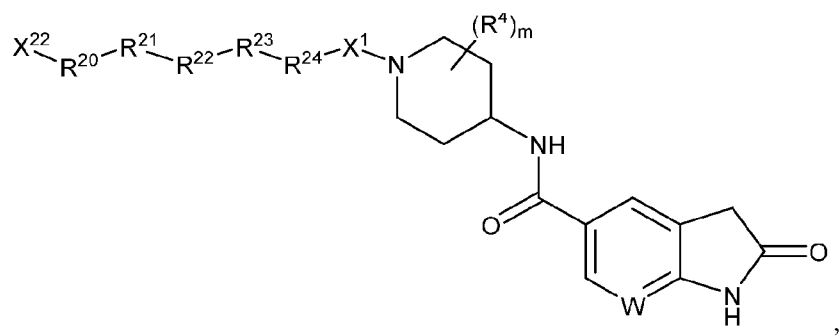


5

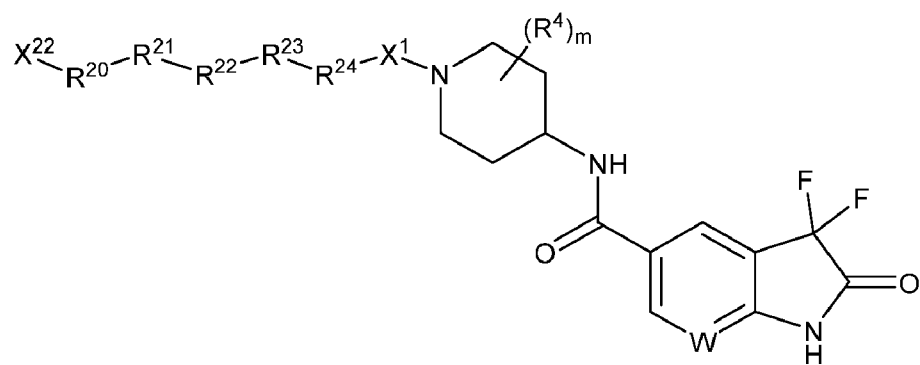




5

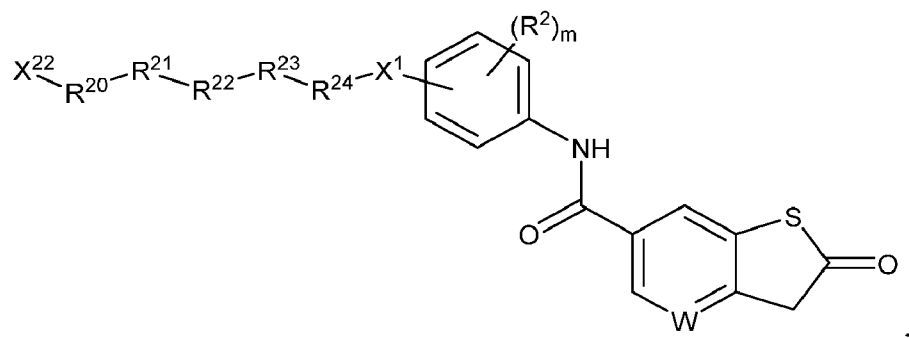
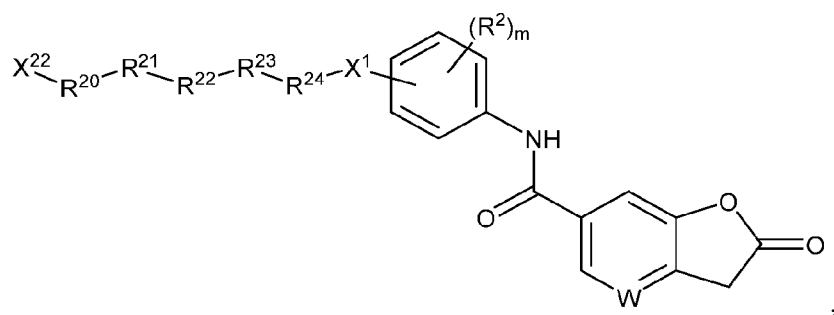
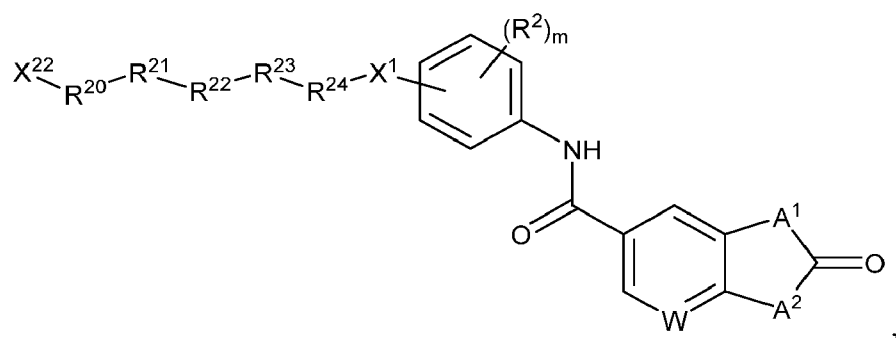


y

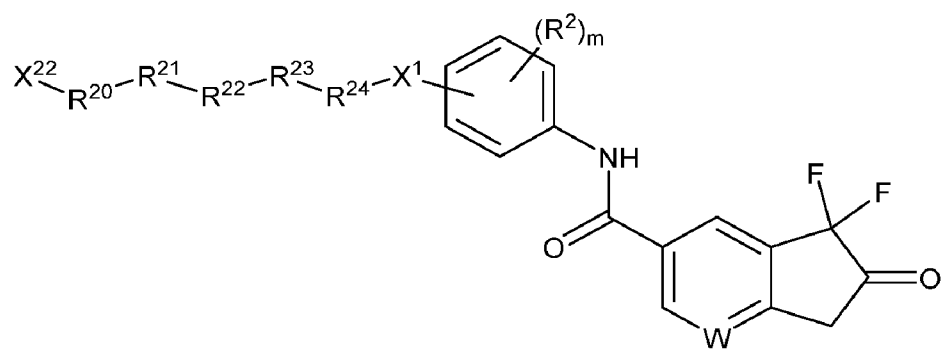
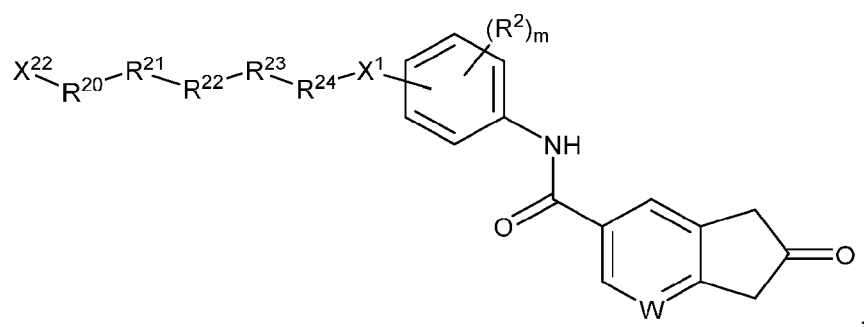


10

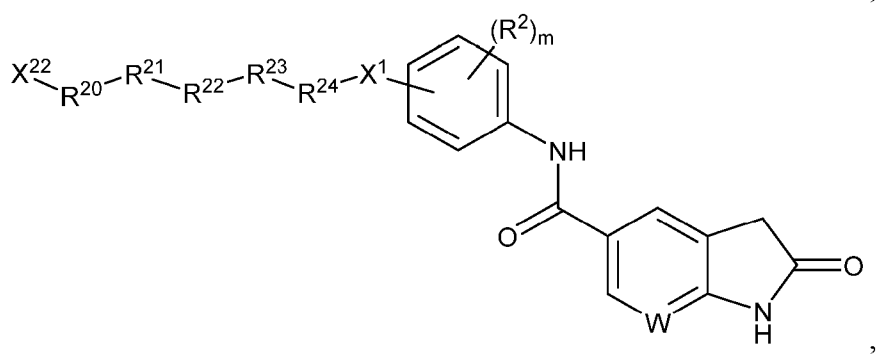
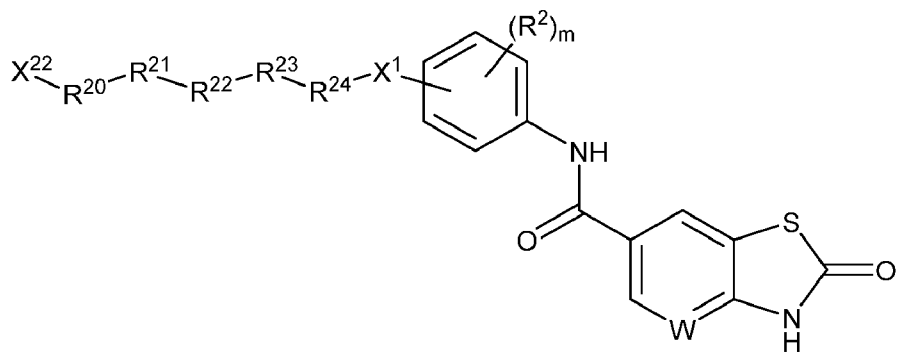
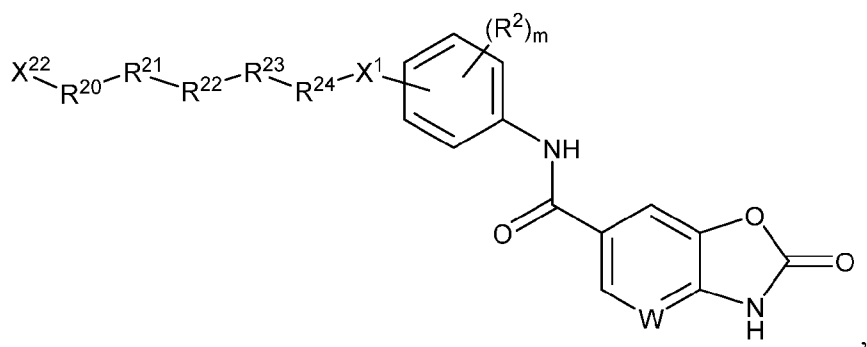
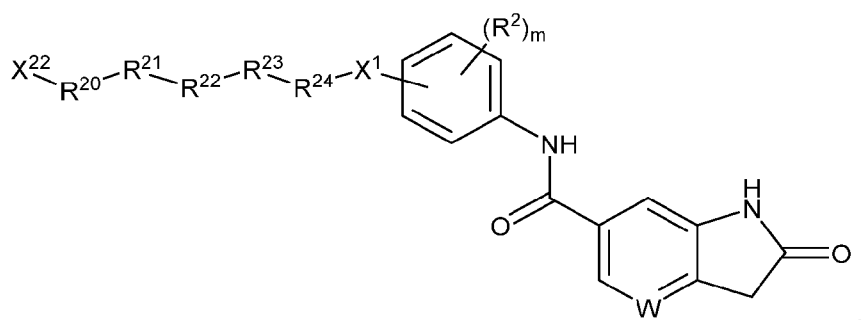
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:



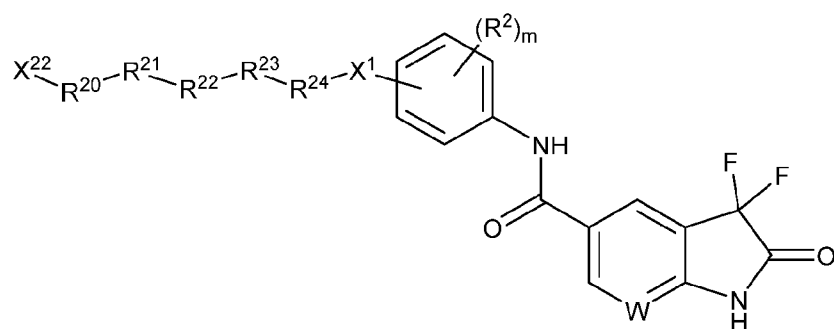
5



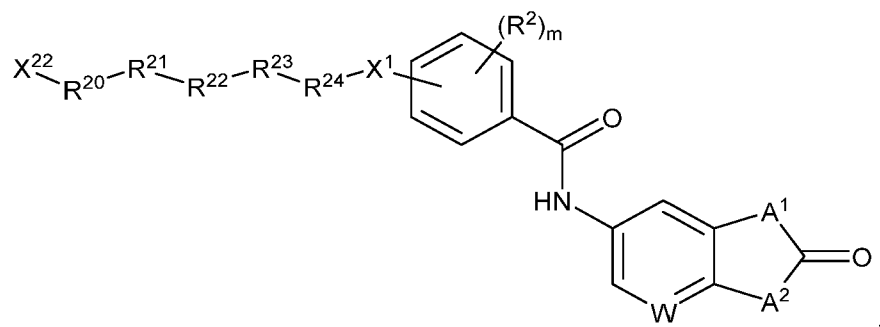
10



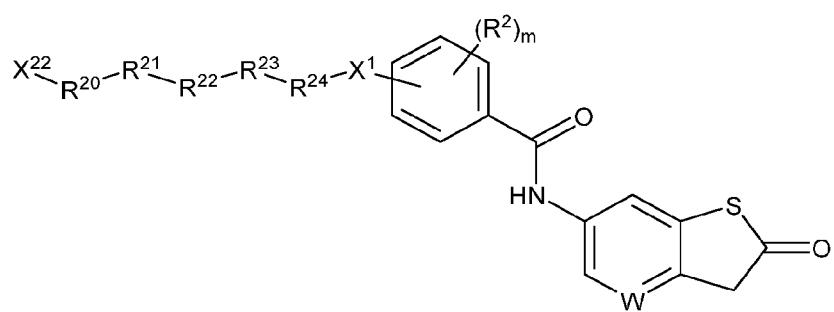
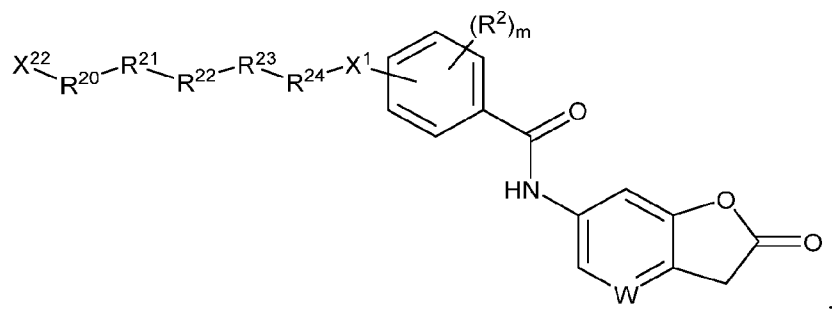
y



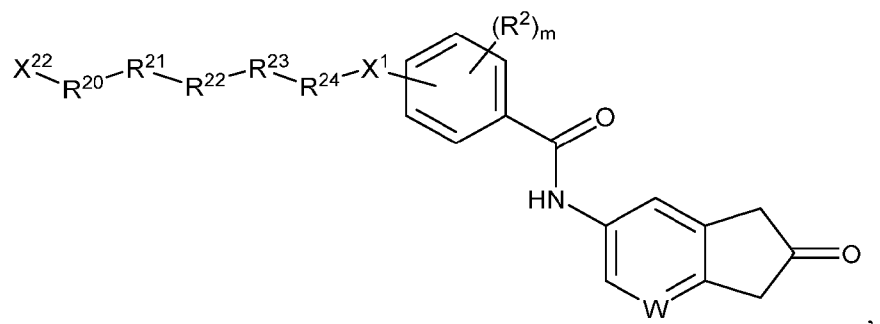
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

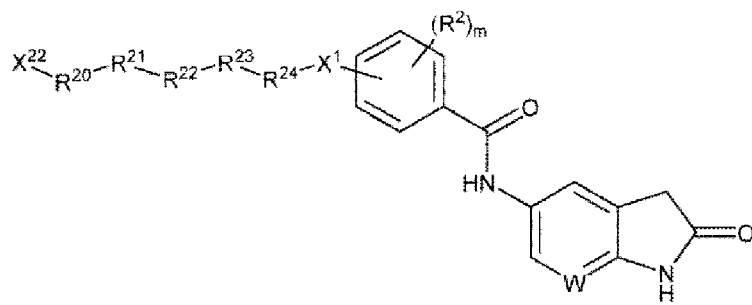
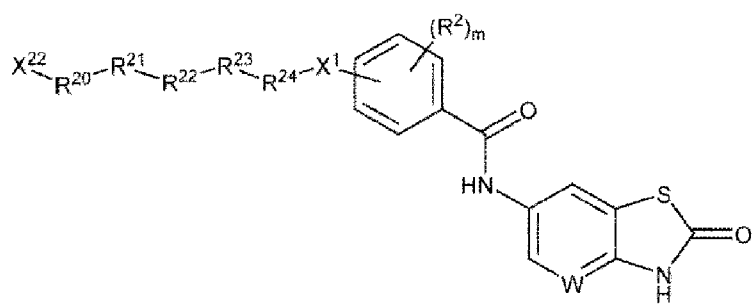
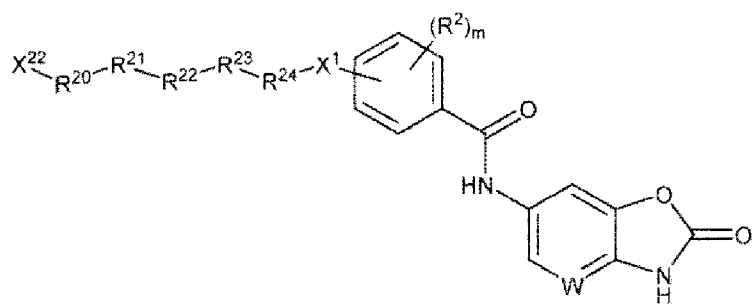
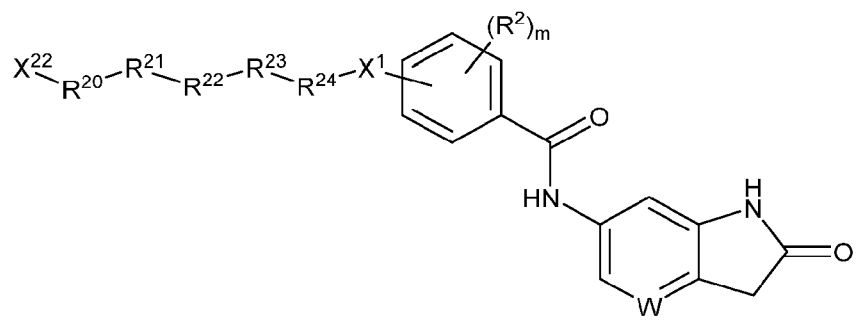
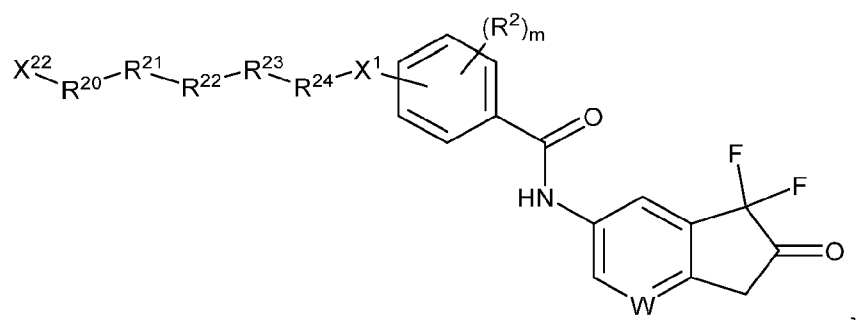


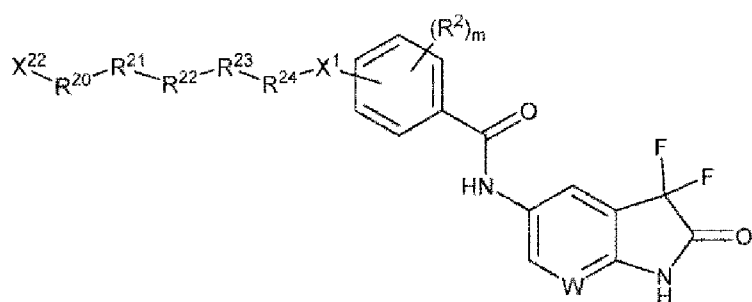
5



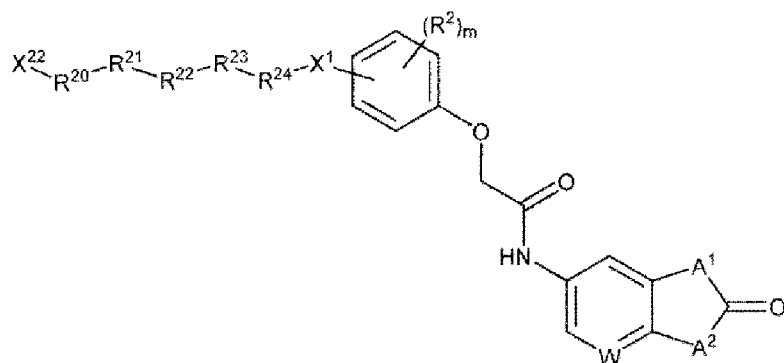
10



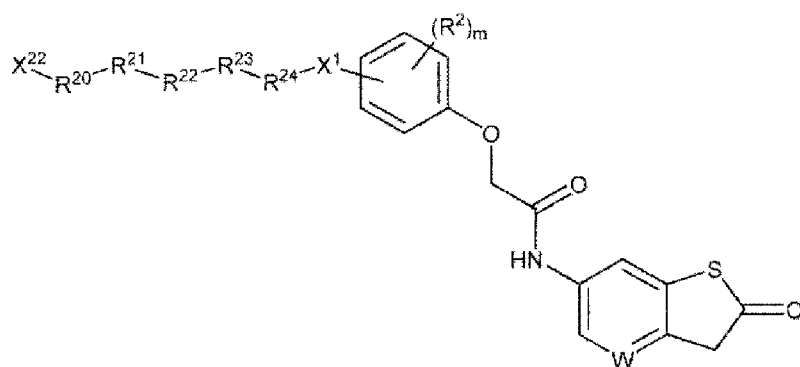
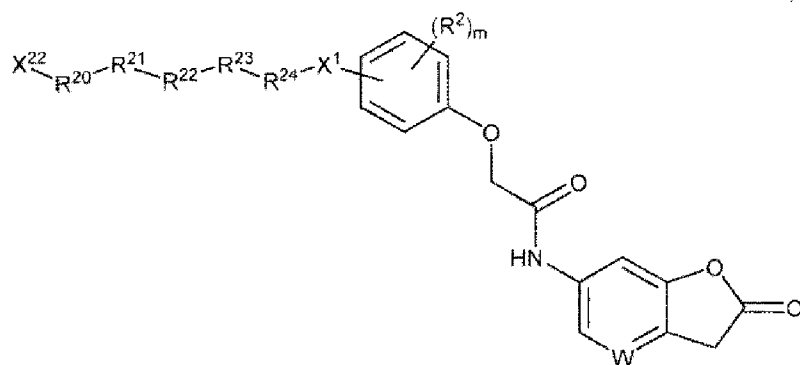




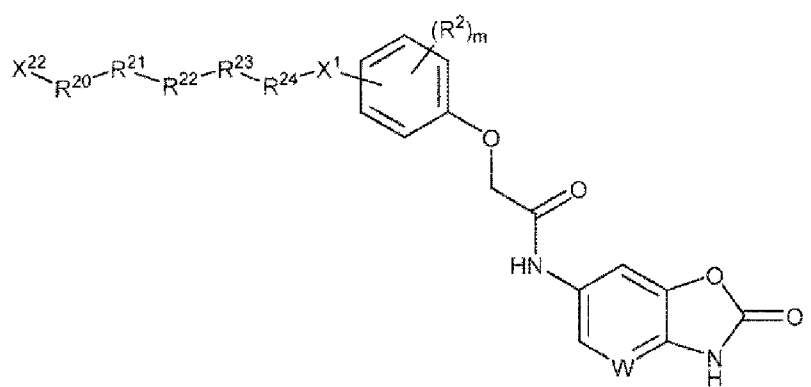
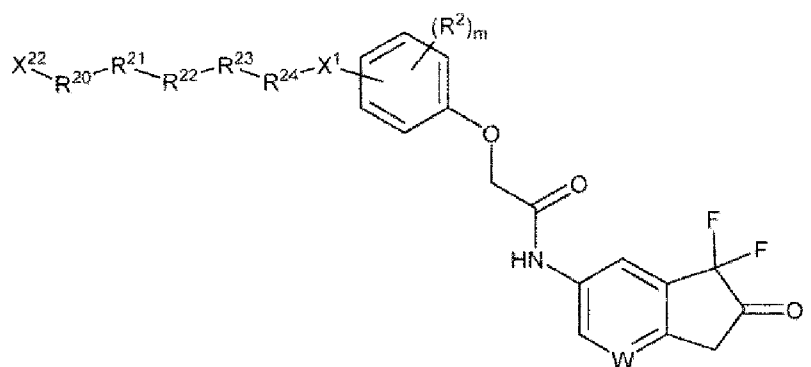
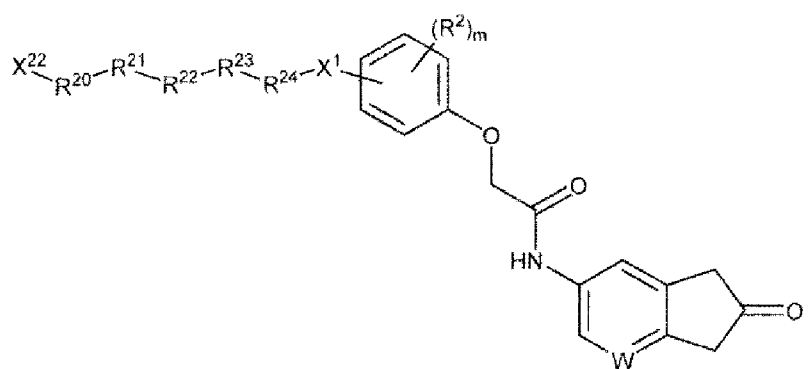
En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:



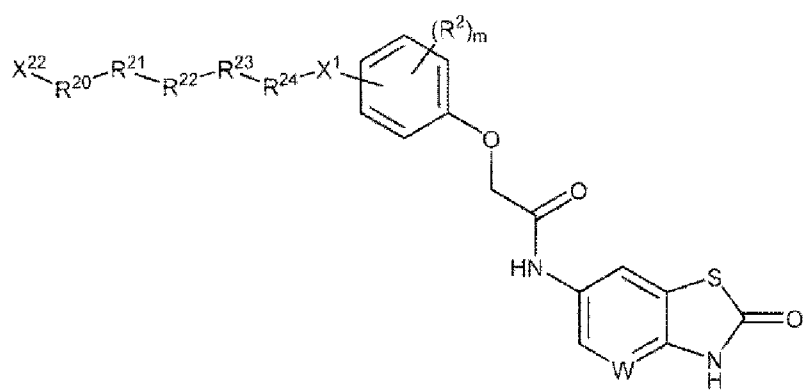
5

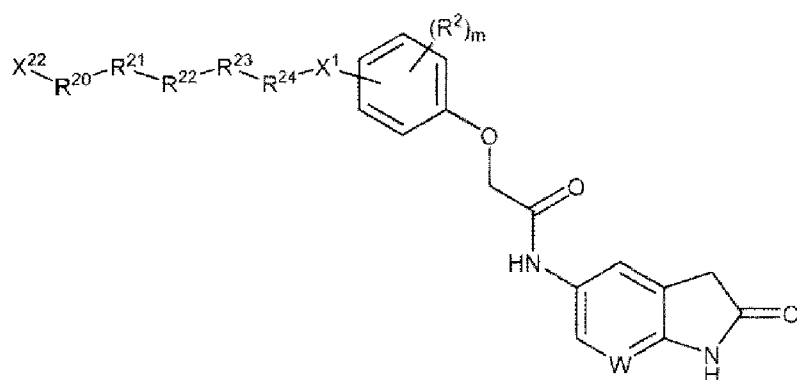


10

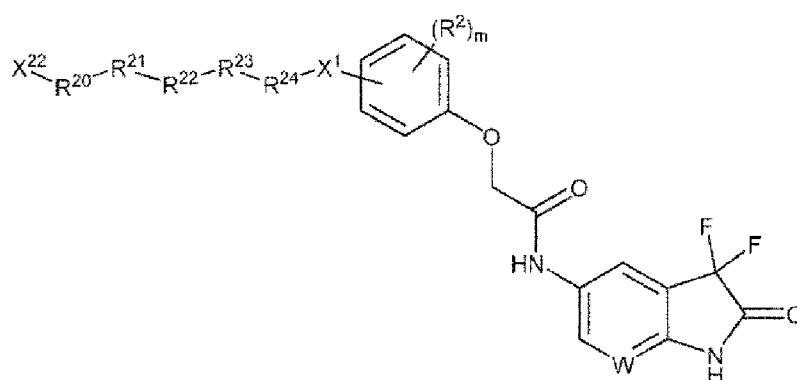


5



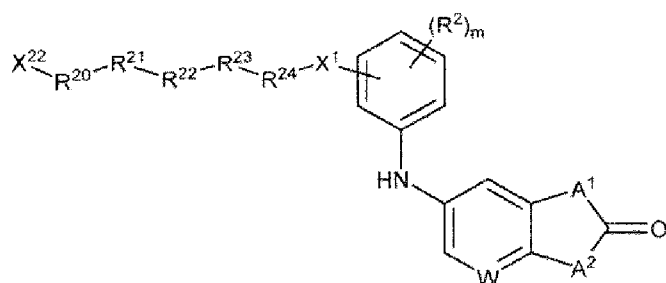


y

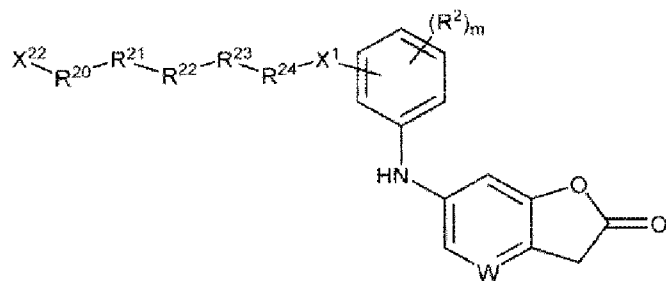


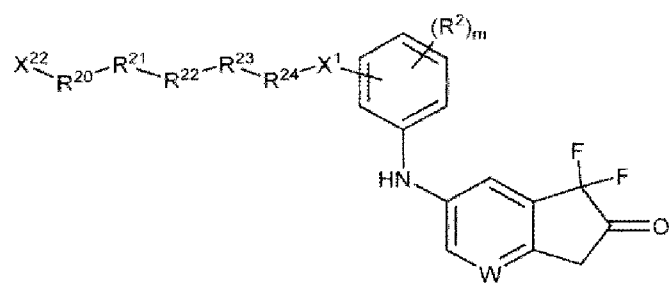
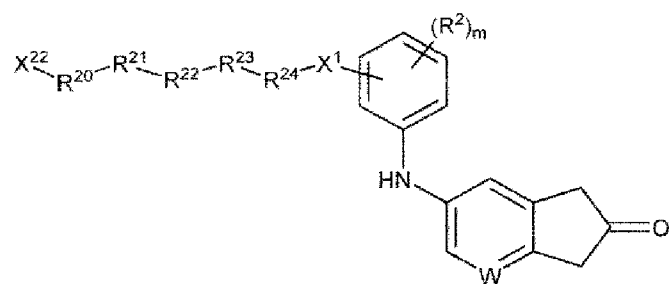
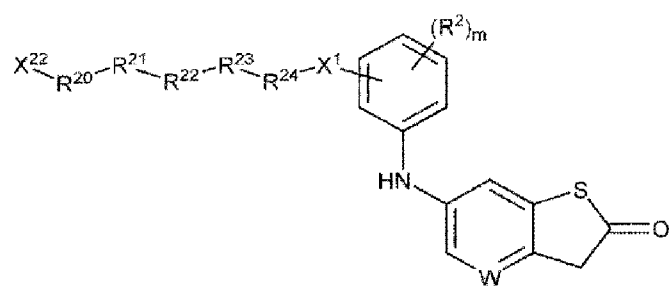
5

En un aspecto, un compuesto de Fórmula XIV(1) seleccionado de:

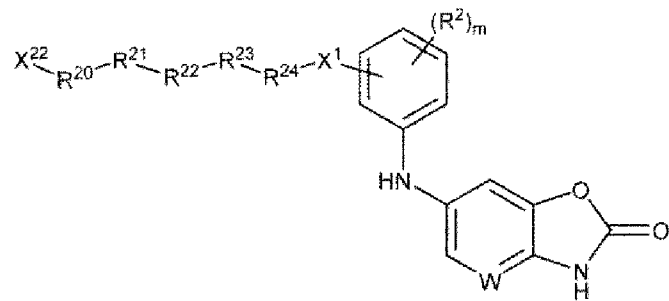
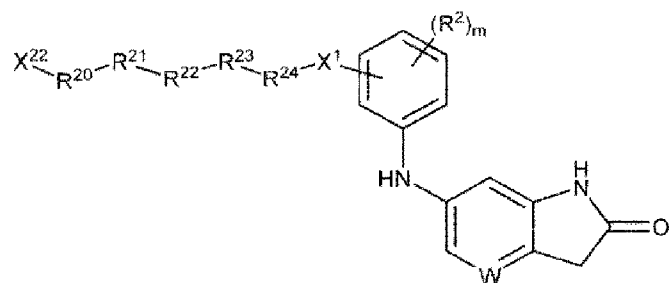


10

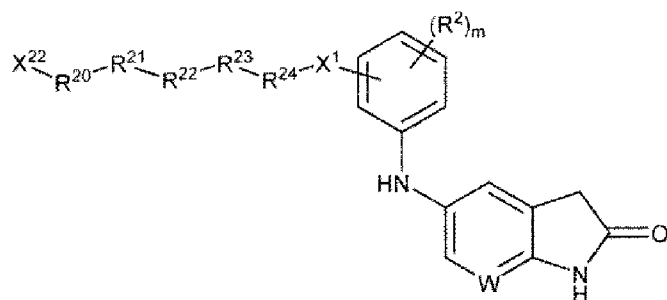
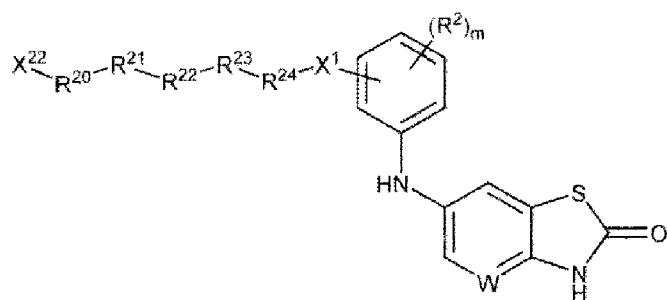




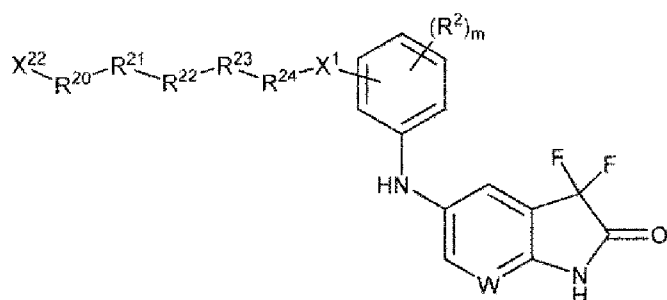
5



10



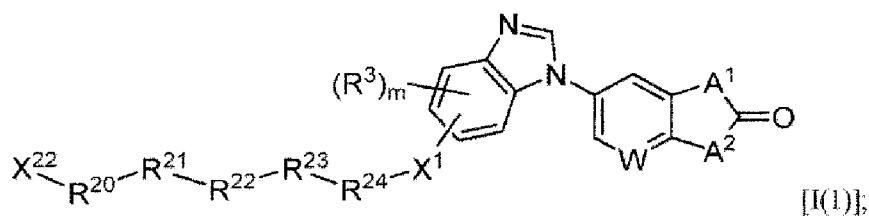
5 y



Realizaciones de Fórmulas I(1)-XIII(1)

10

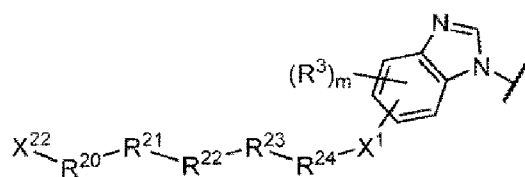
En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I(1)



15

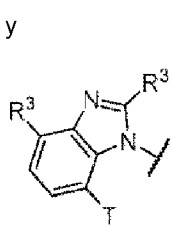
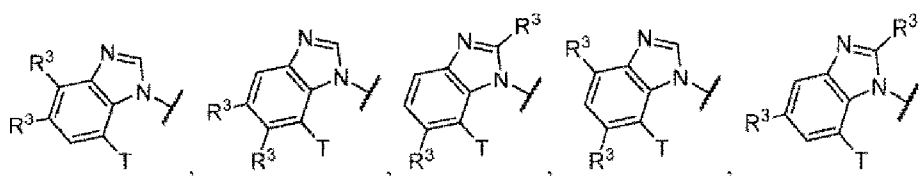
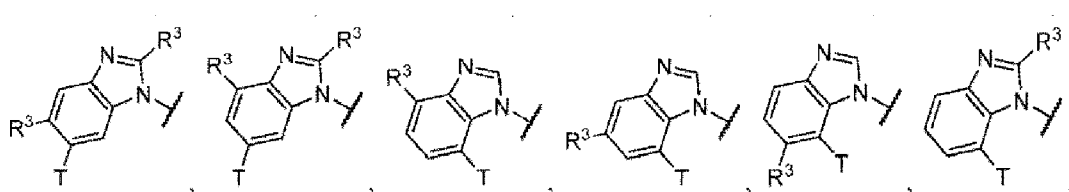
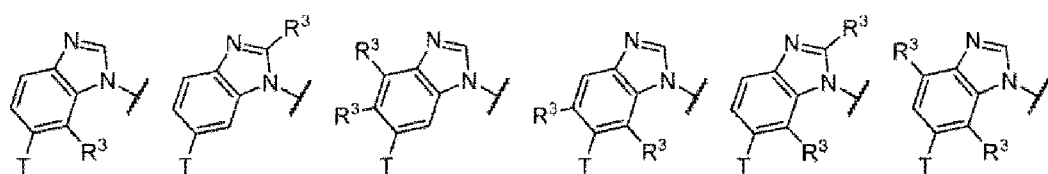
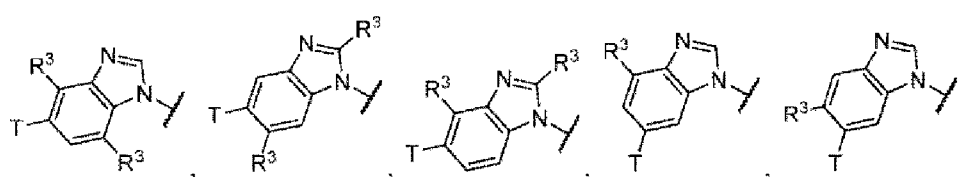
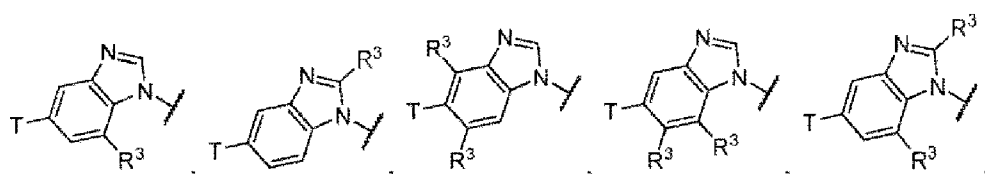
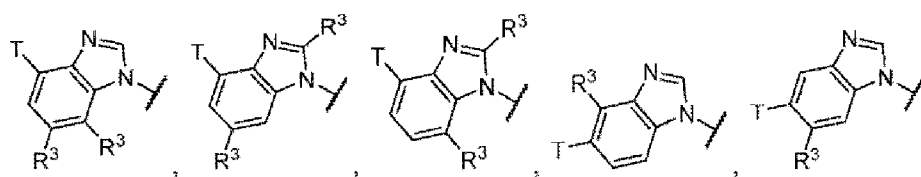
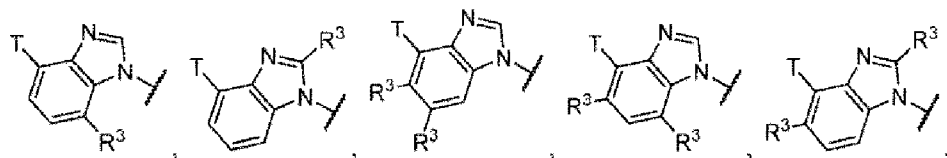
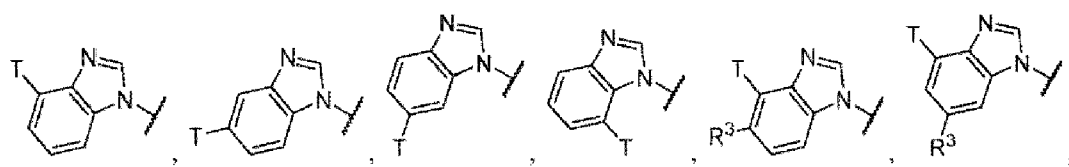
en la que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización de Fórmula I(1),

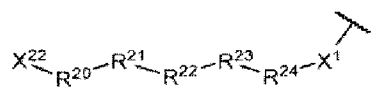


20

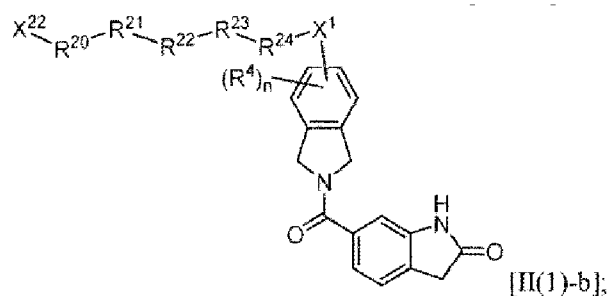
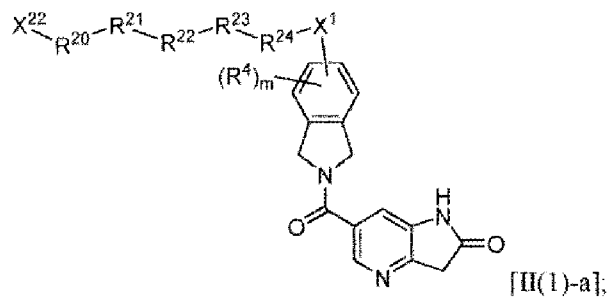
se selecciona de:



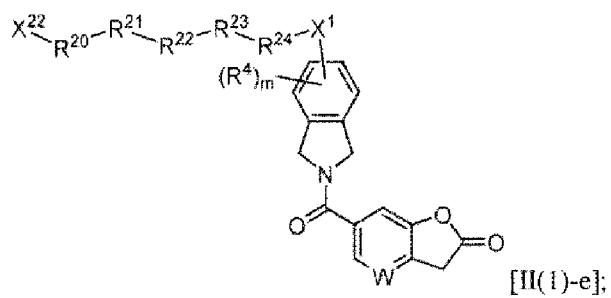
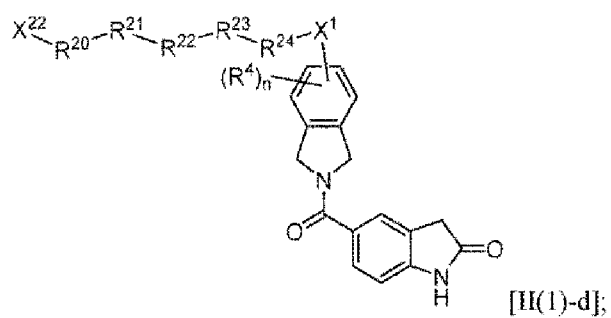
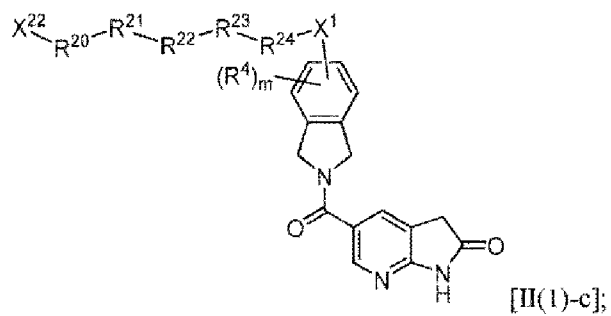
en la que T es



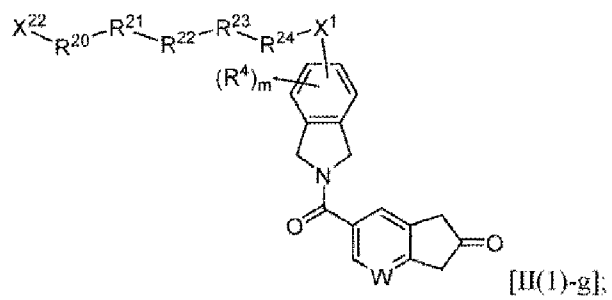
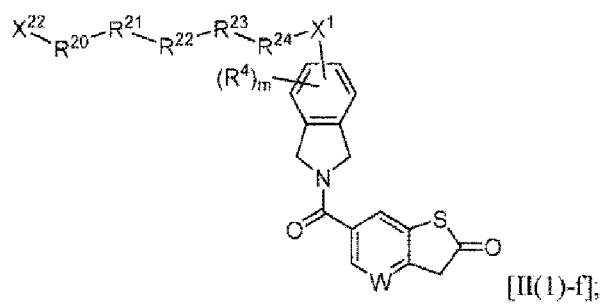
5 En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



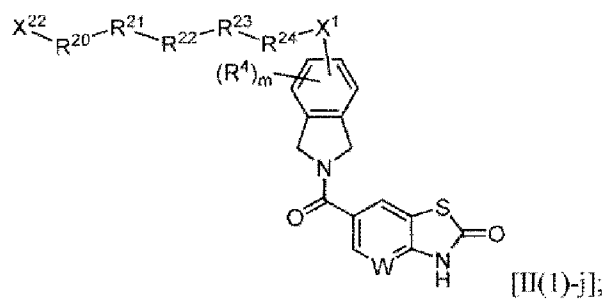
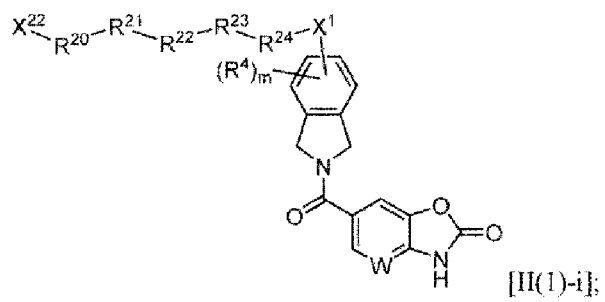
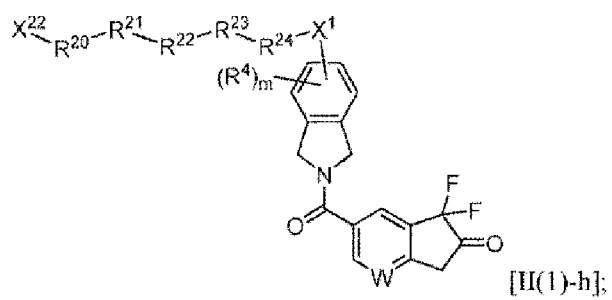
10



15

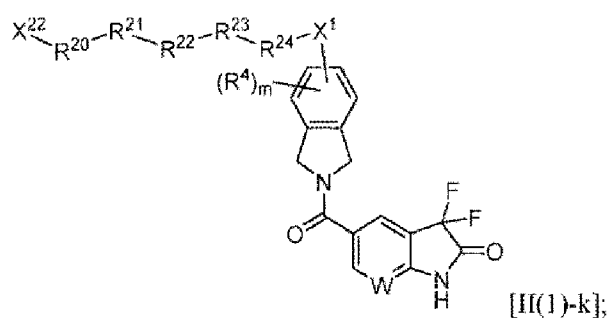


5



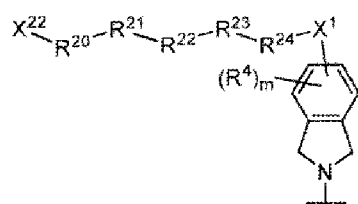
10

y



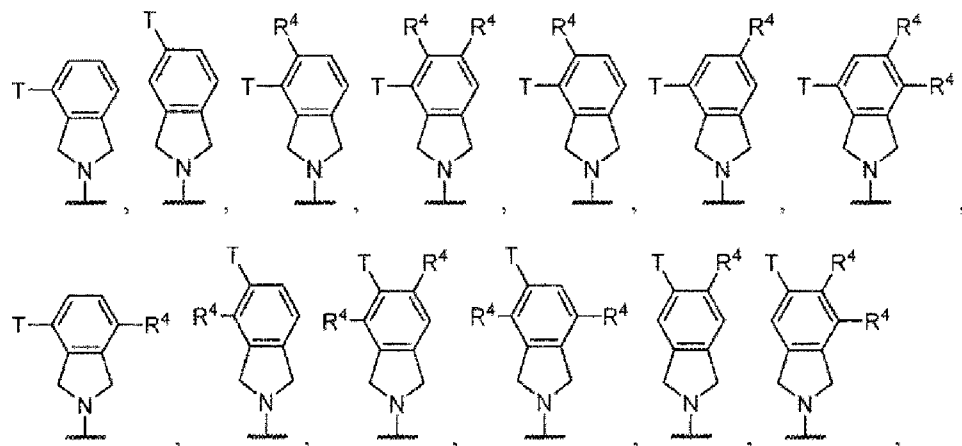
en las que todas las variables son como se definen aquí.

5 En cualquier realización de Fórmula II(1)a-II(1)-k,

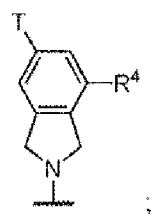


se selecciona de:

10

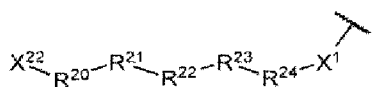


15 y

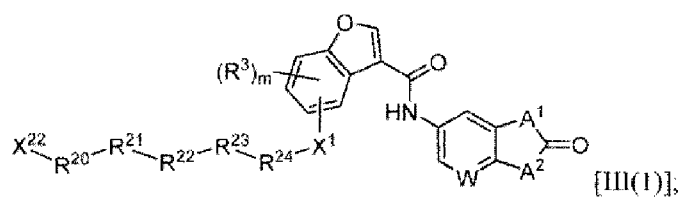


en la que T es

20

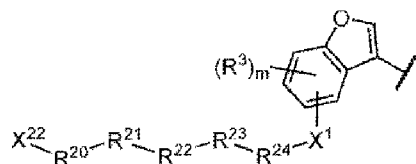


En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula III(1):



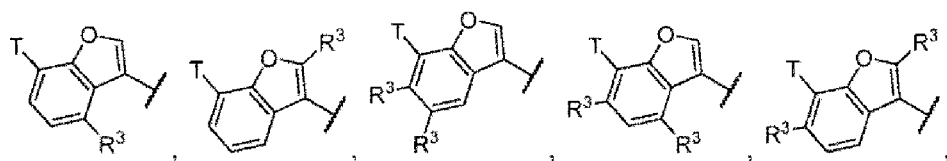
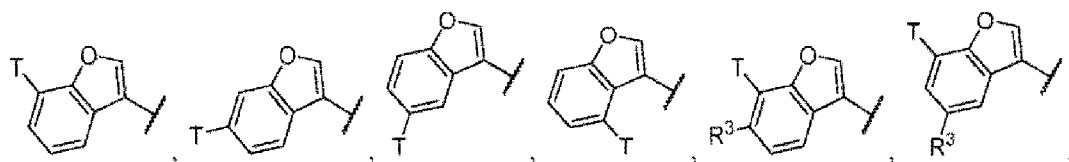
en la que todas las variables son como se definen aquí.

5 En una realización de Fórmula III(1),

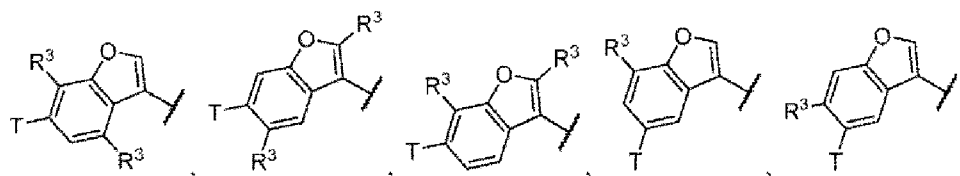
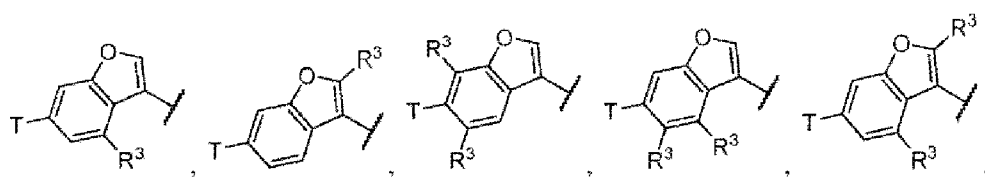
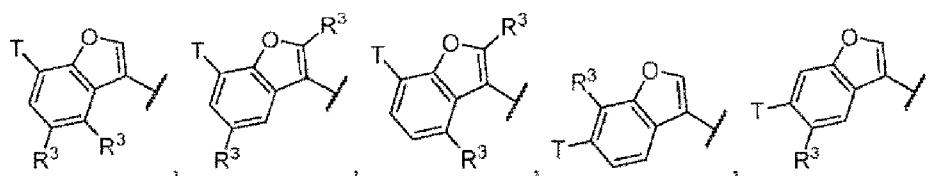


se selecciona de:

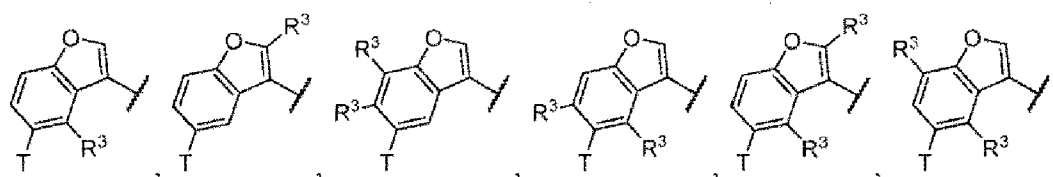
10

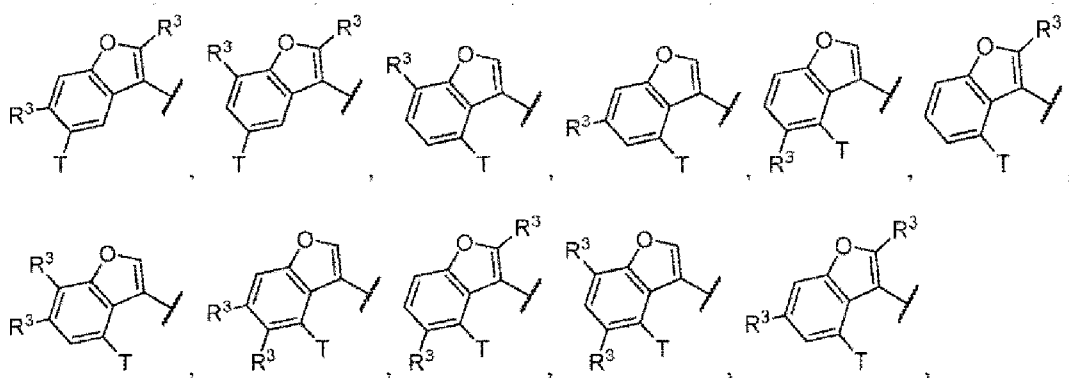


15

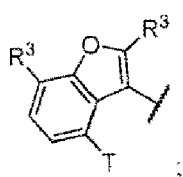


20



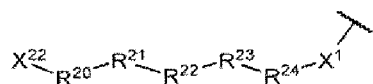


5 y



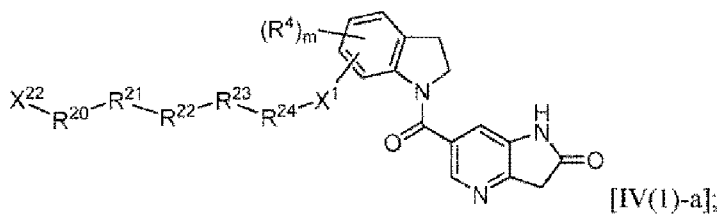
en la que T es

10

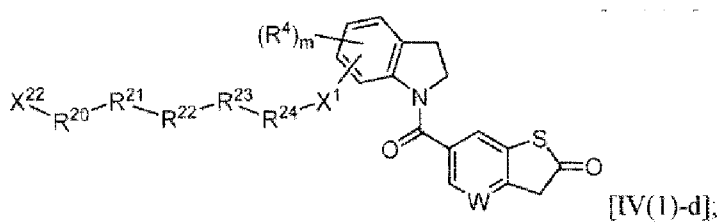
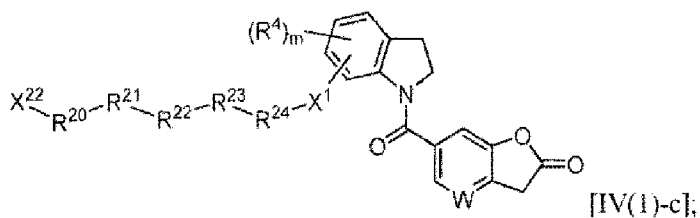
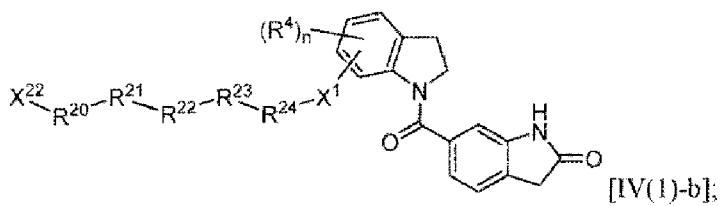


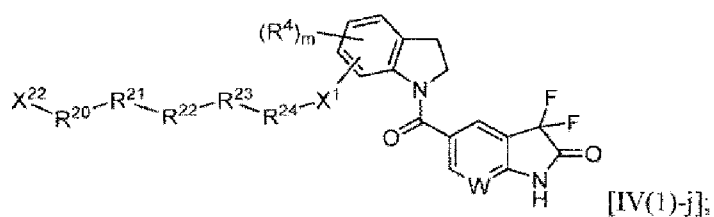
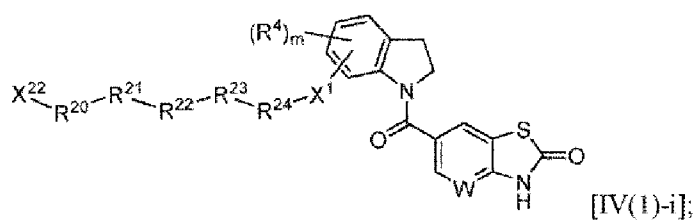
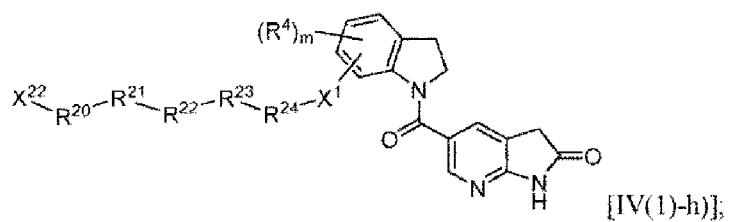
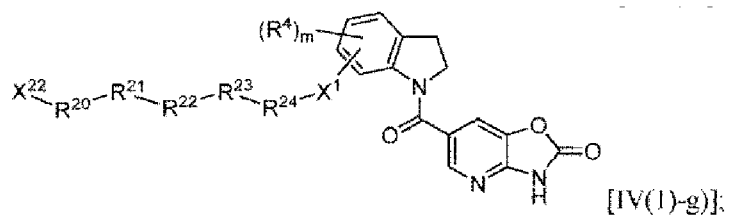
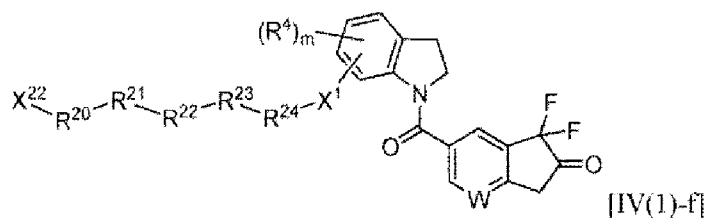
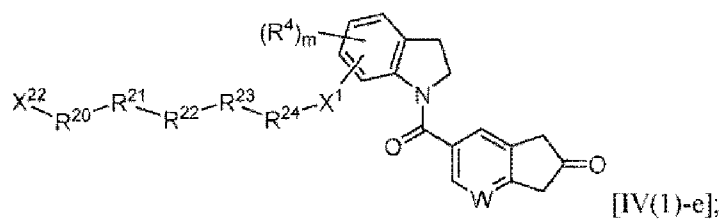
En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

15



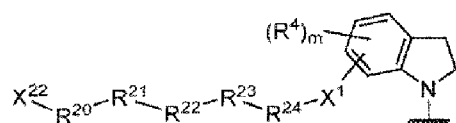
20



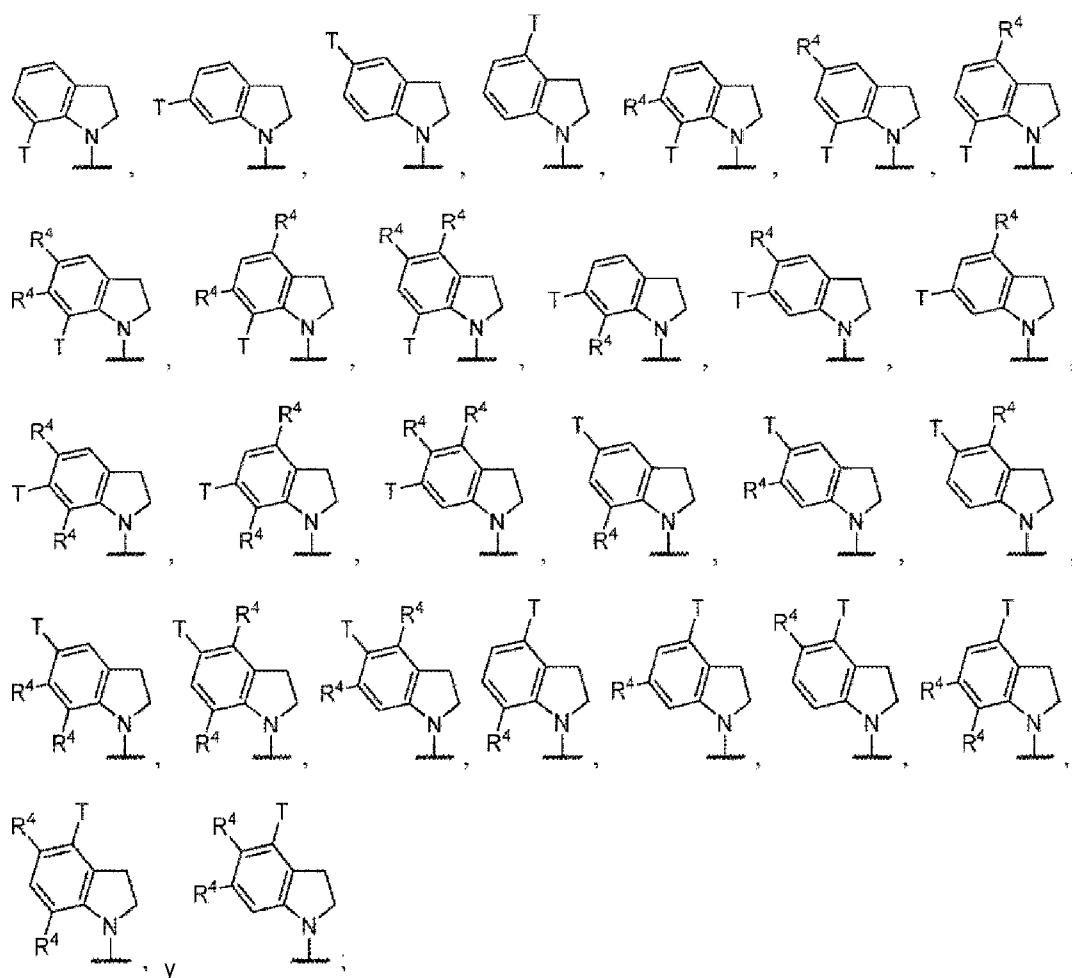


en las que todas las variables son como se definen aquí.

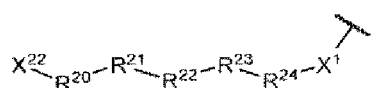
En una realización de una cualquiera de Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-J,



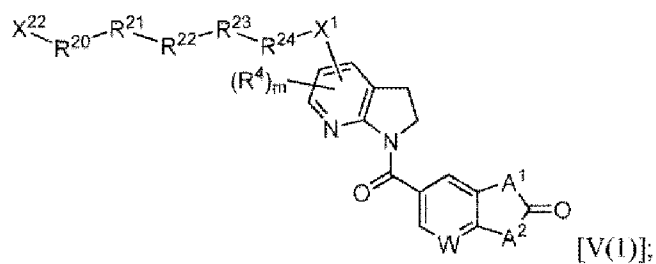
se selecciona de:



en la que T es

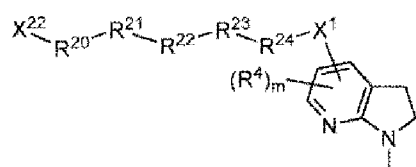


En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula V(1):

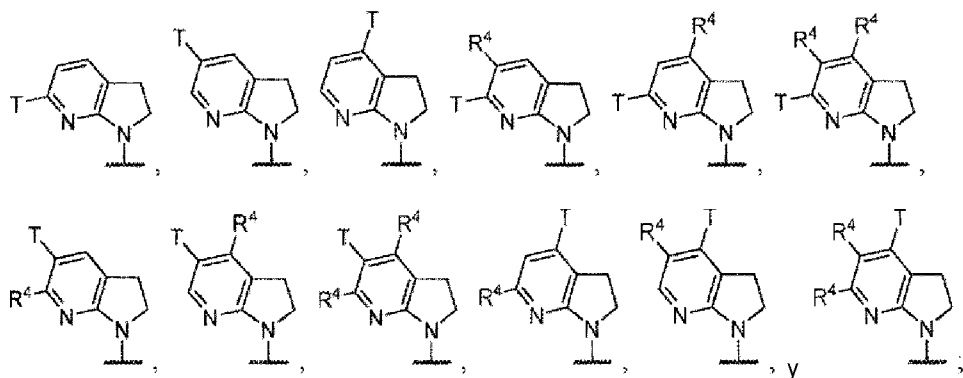


en la que todas las variables son como se definen aquí.

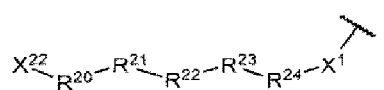
En una realización de Fórmula V(1),



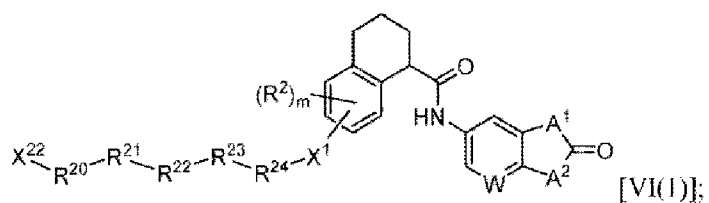
se selecciona de:



5 en la que T es

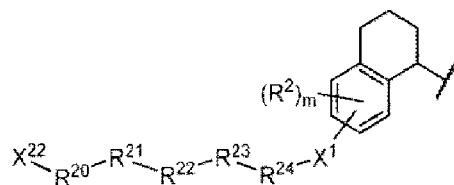


10 En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula VI(1):

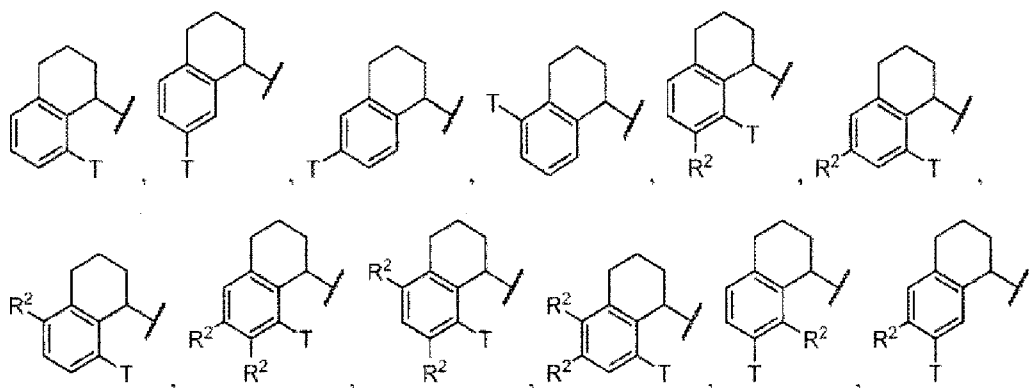


15 en la que todas las variables son como se definen aquí.

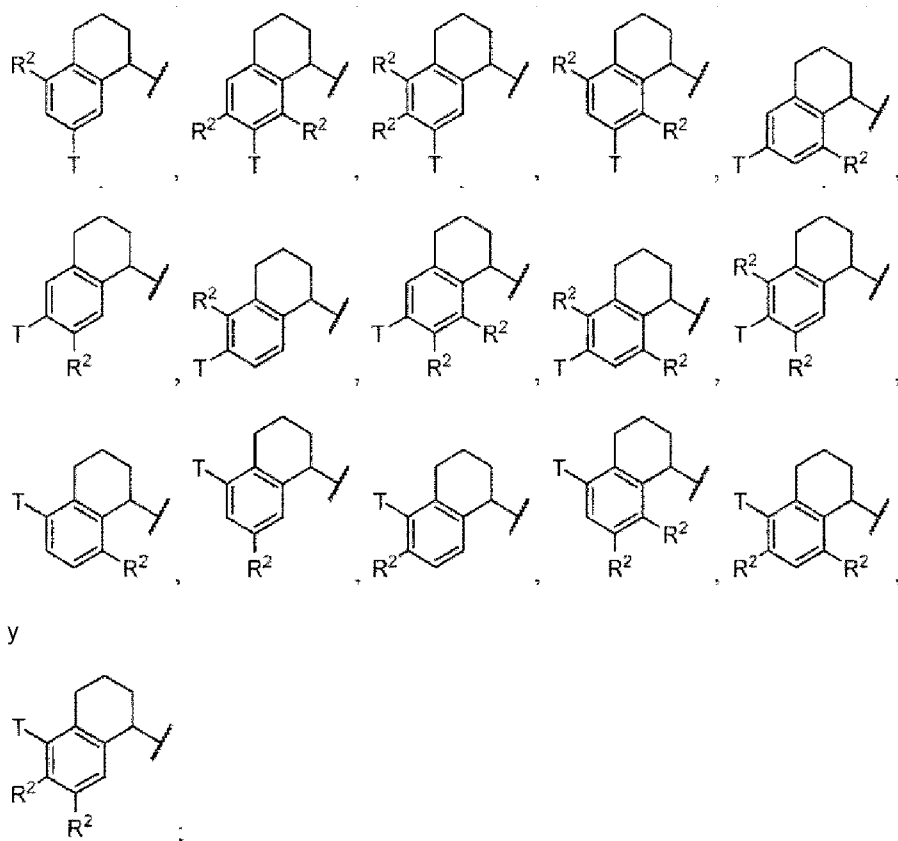
En una realización de Fórmula VI(1),



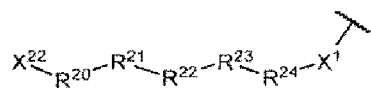
20 se selecciona de:



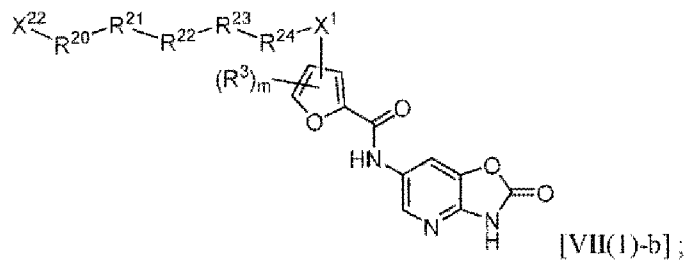
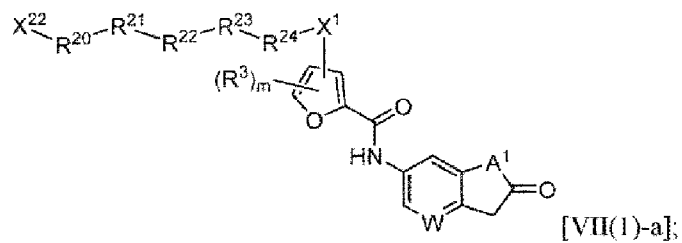
25

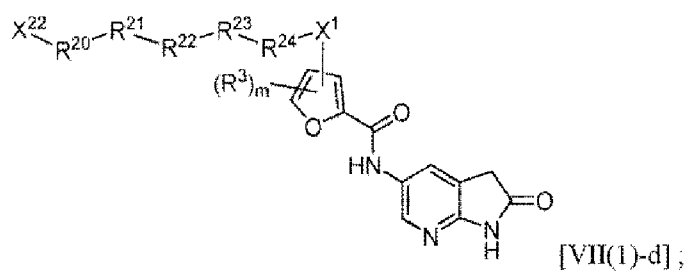
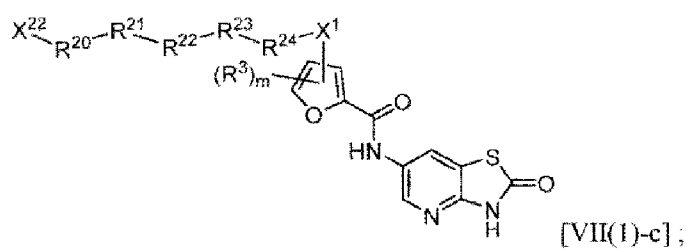


en la que T es

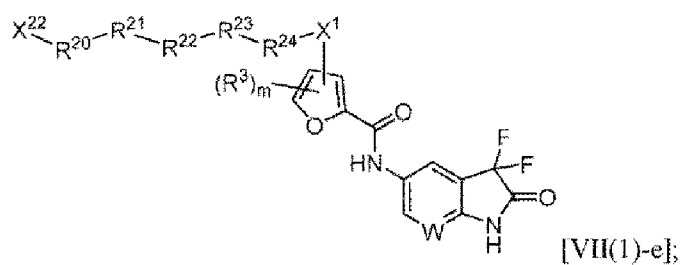


En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:





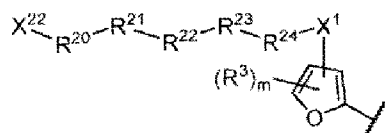
5 y



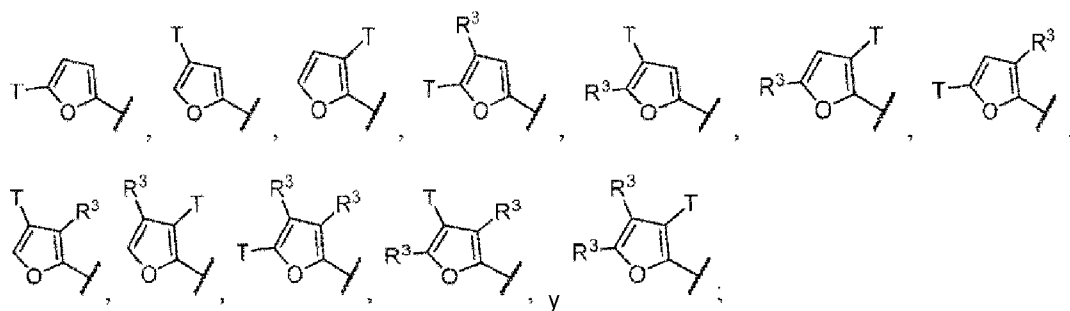
en las que todas las variables son como se definen aquí.

10

En una realización de cualquiera de Fórmulas VII(1)a-VII(1)e,

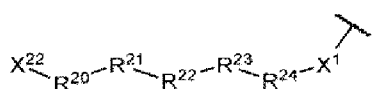


15 se selecciona de:



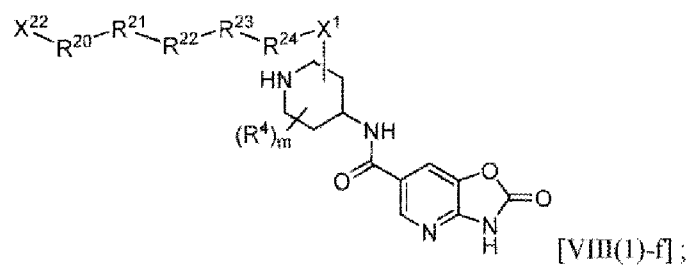
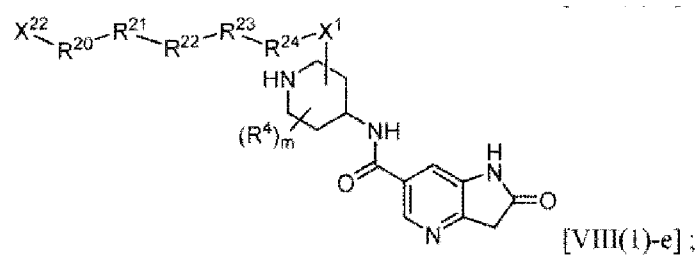
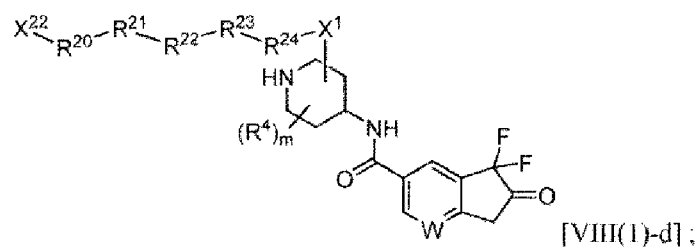
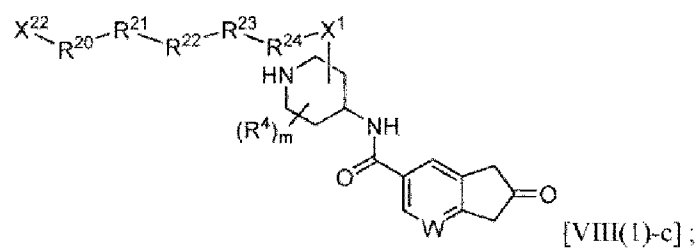
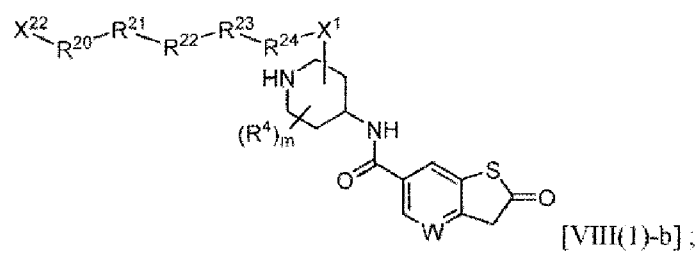
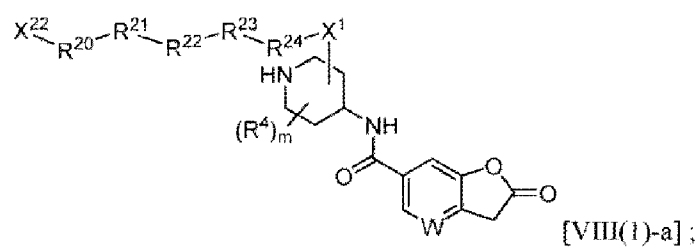
20

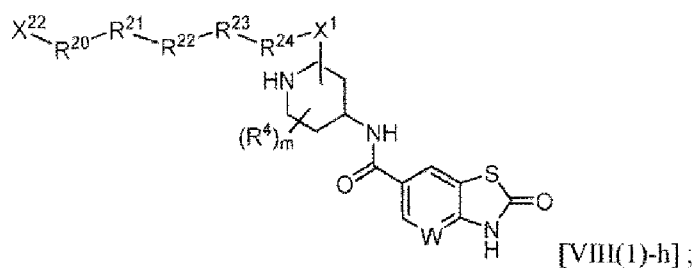
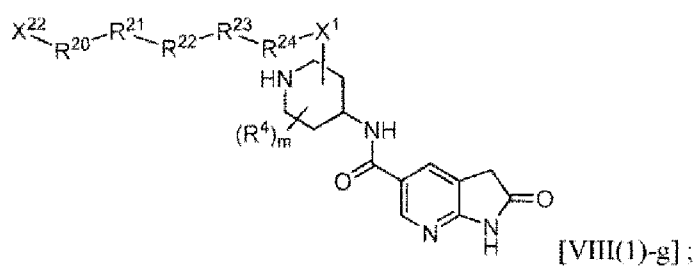
en la que T es



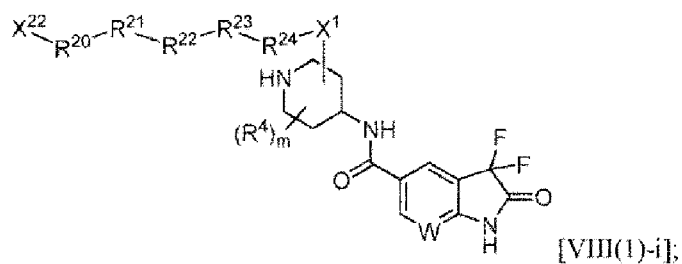
25

En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:





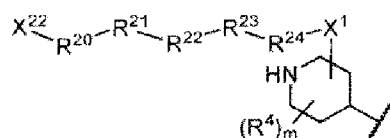
5 y



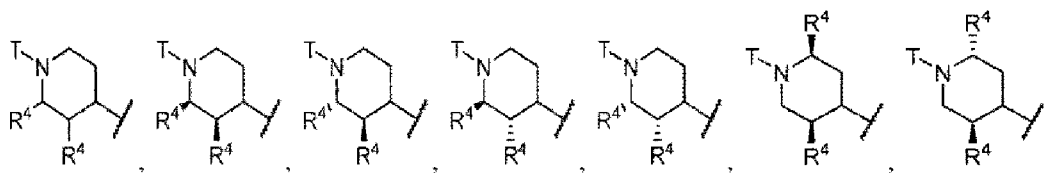
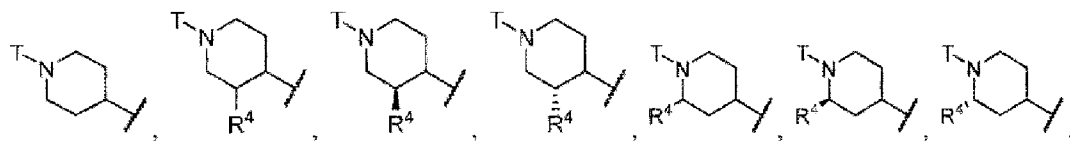
en las que todas las variables son como se definen aquí.

10

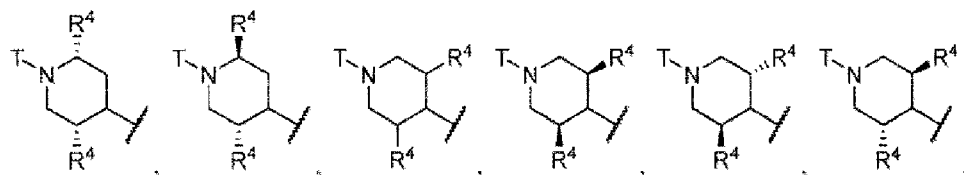
En una realización de cualquiera de Fórmulas VIII(1)-I, En una realización,

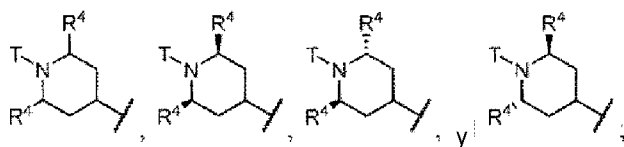


15 se selecciona de:

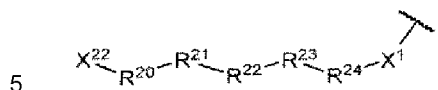


20

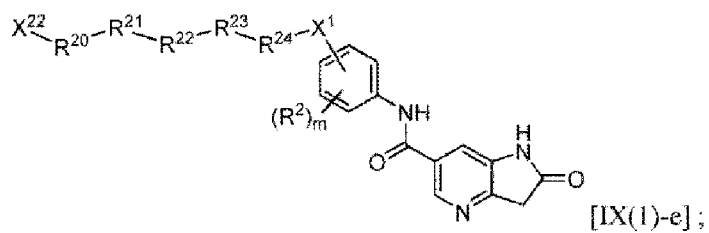
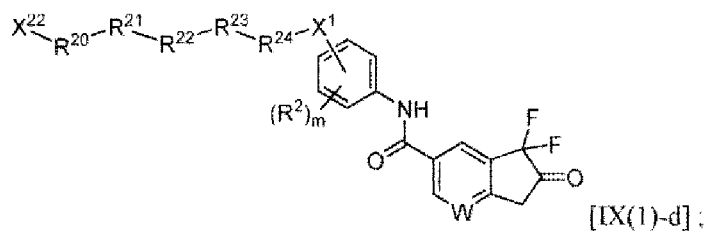
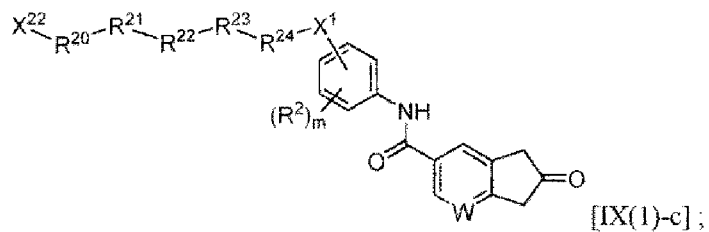
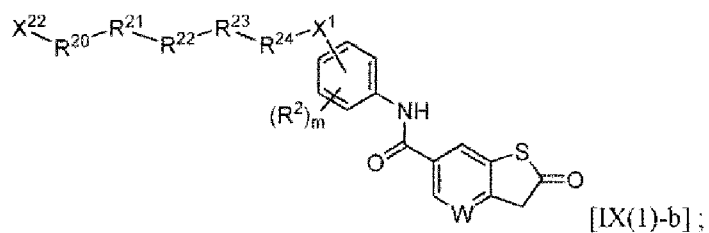
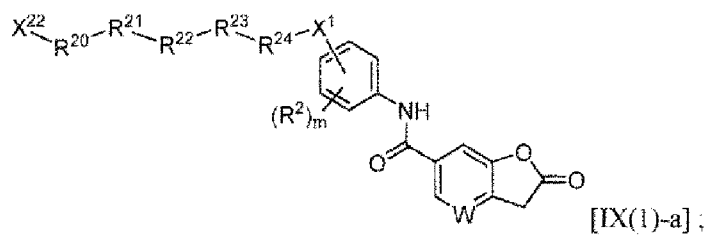


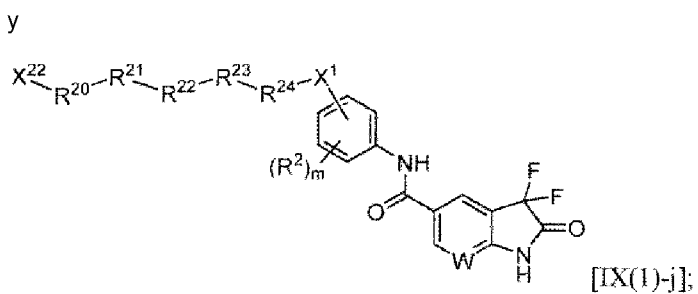
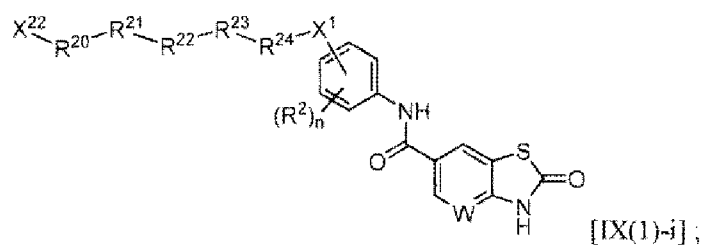
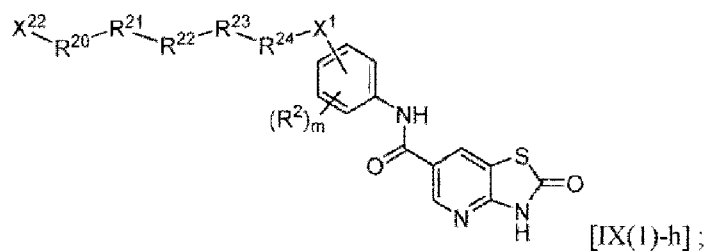
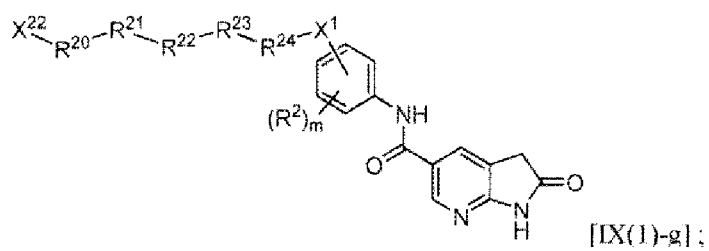
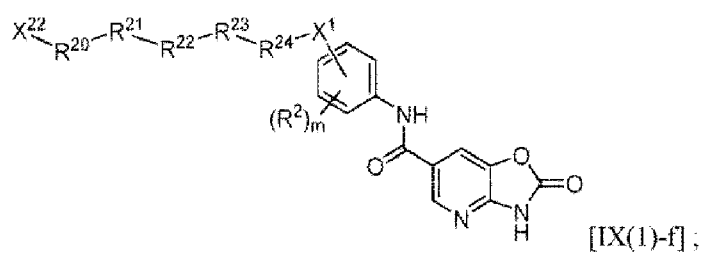


en la que T es



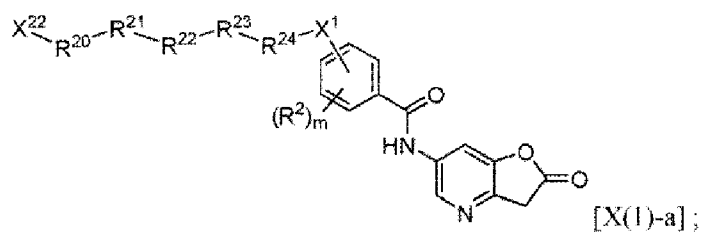
En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

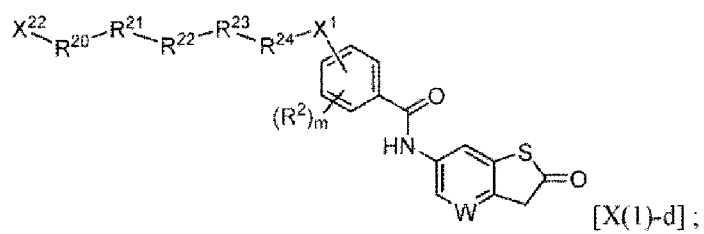
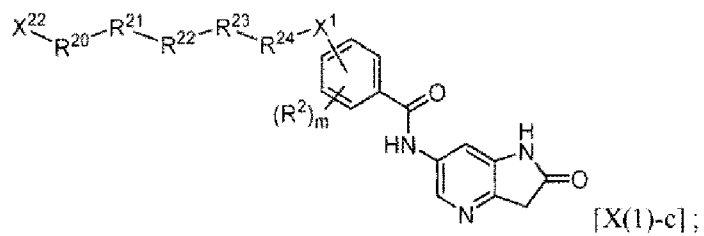
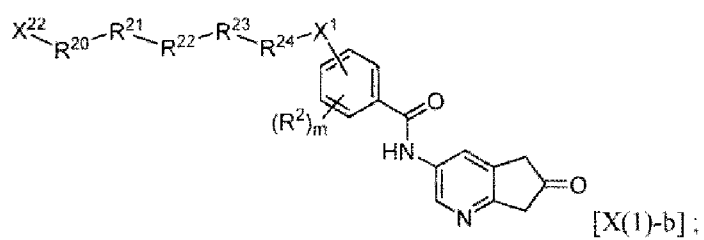




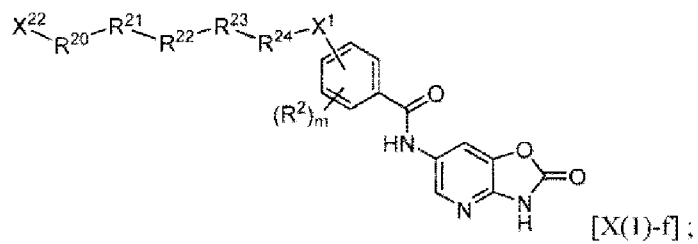
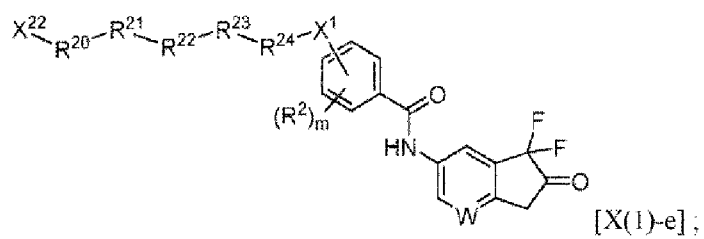
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

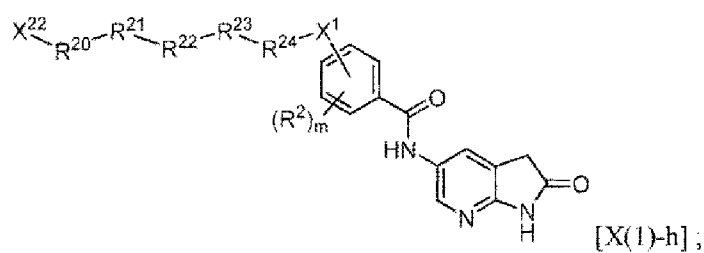
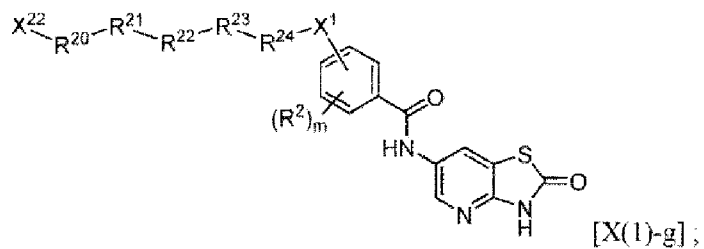




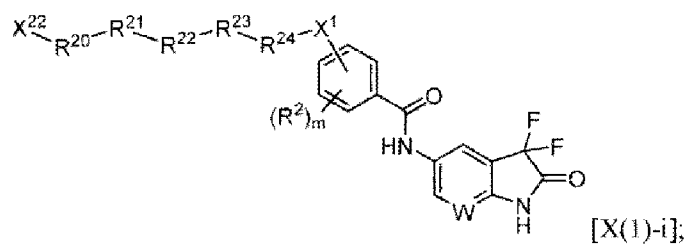
5



10



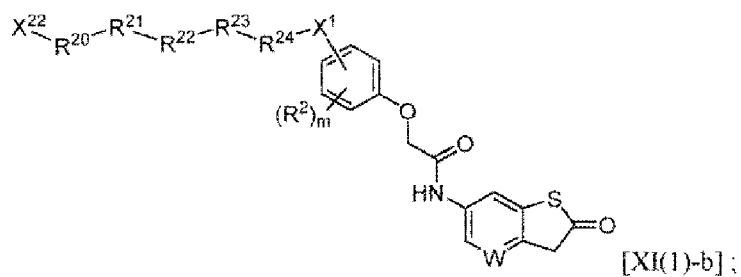
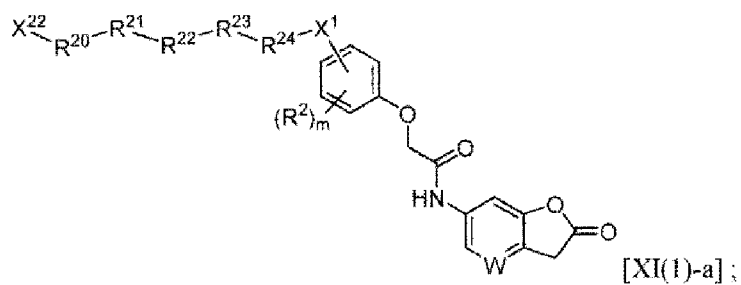
15 y



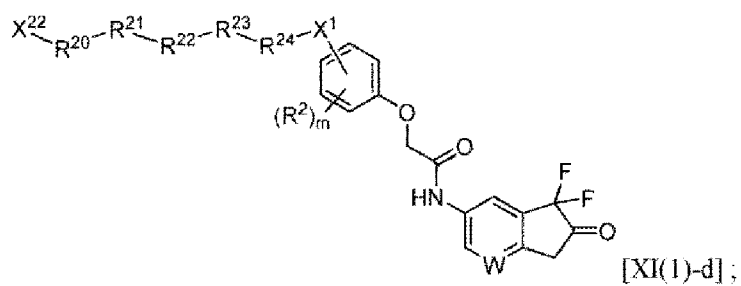
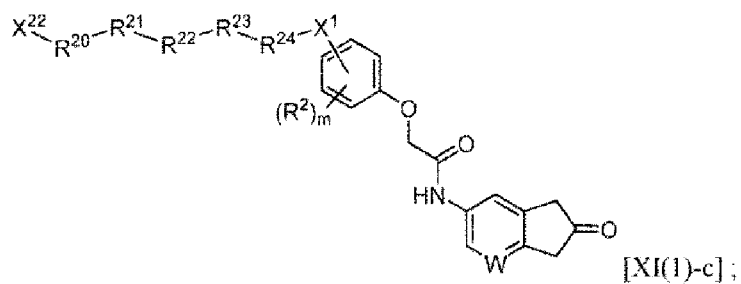
en las que todas las variables son como se definen aquí.

5

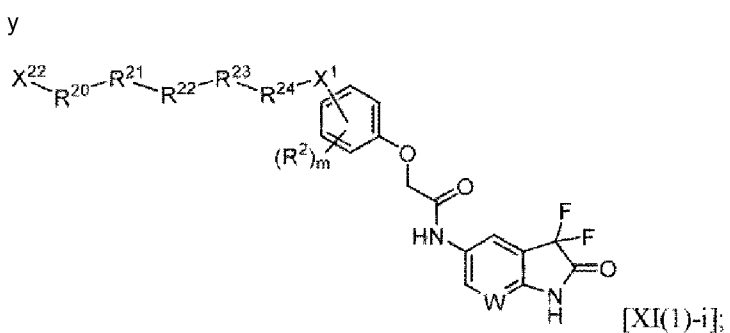
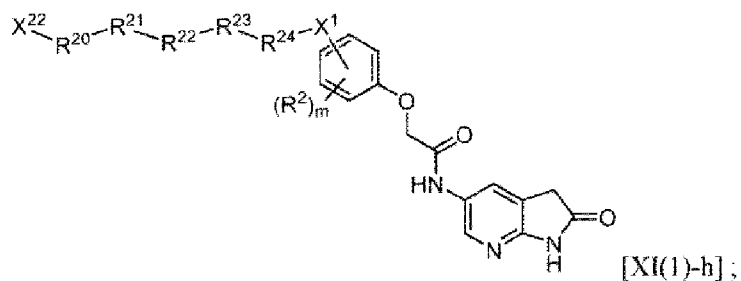
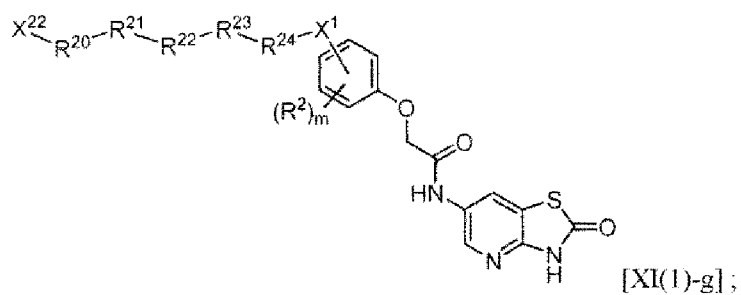
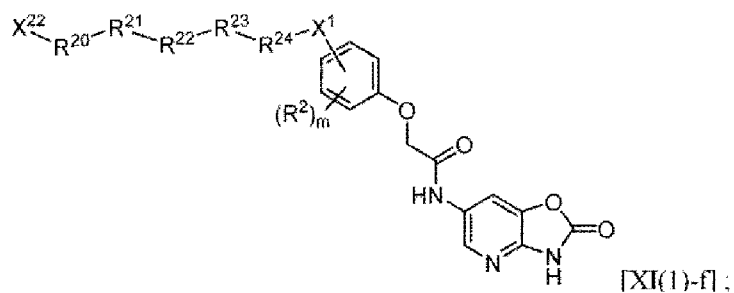
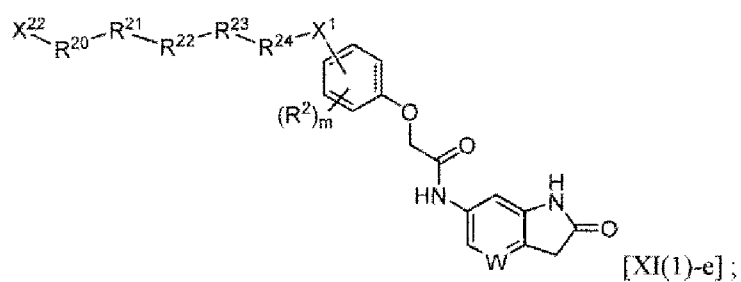
En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



10

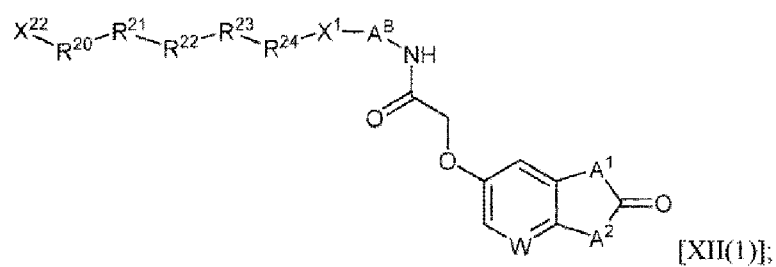


15



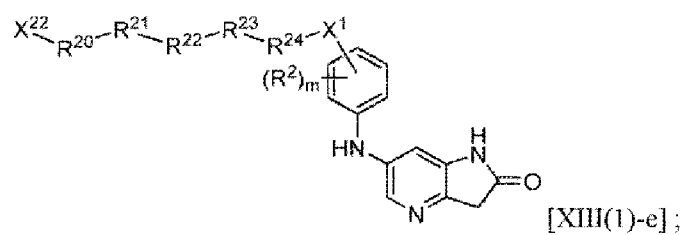
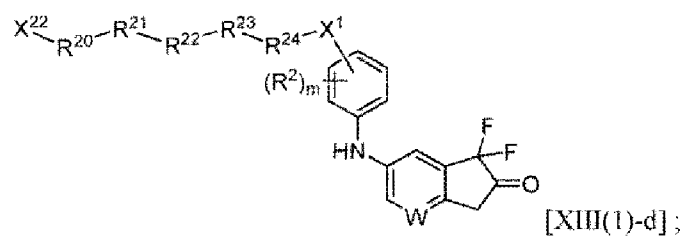
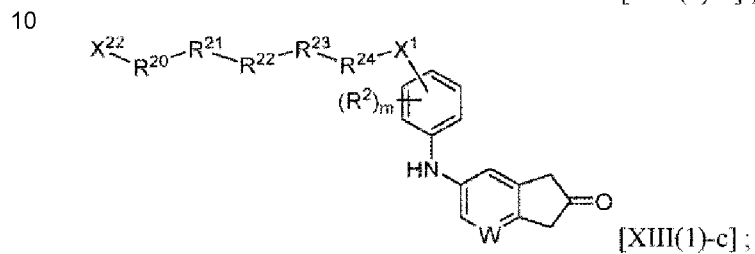
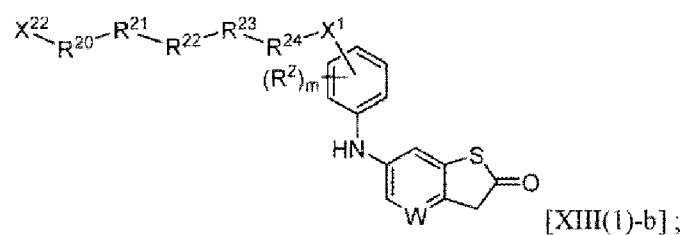
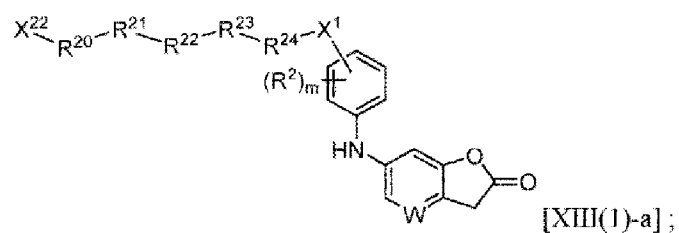
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula XII(1):

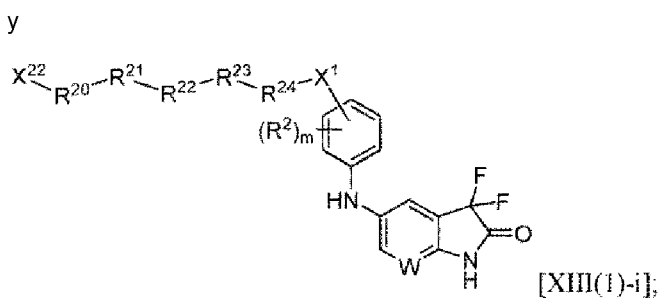
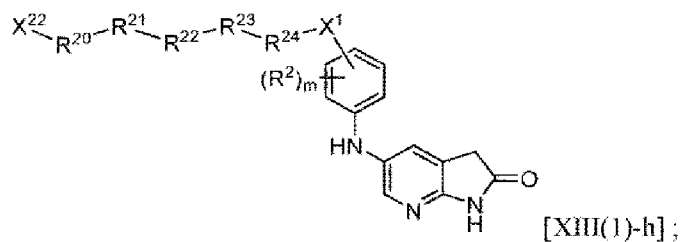
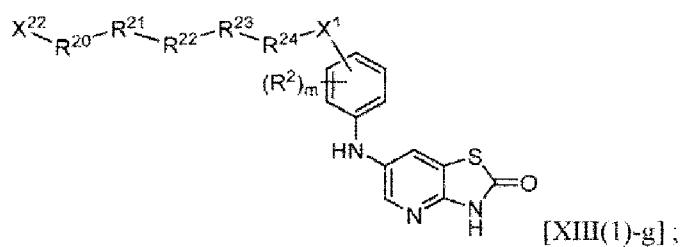
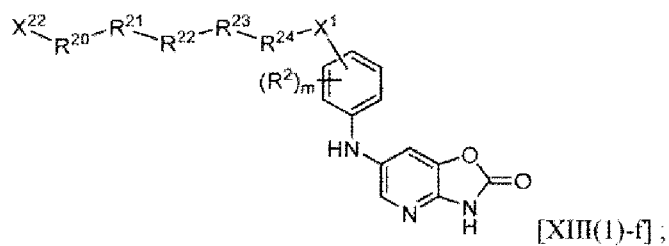


en la que todas las variables son como se definen aquí.

5 En un aspecto, se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

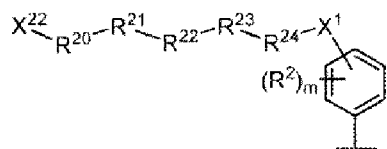


15

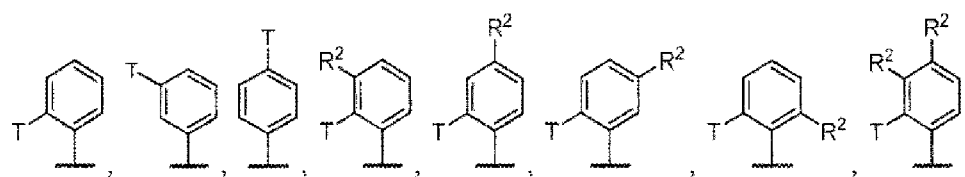


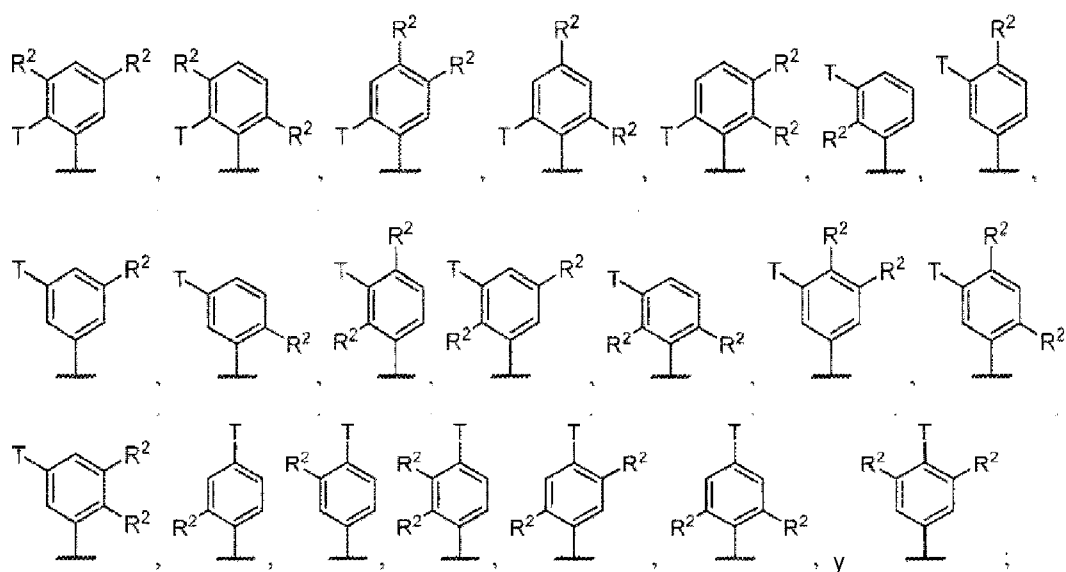
en las que todas las variables son como se definen aquí.

En una realización de cualquier compuesto de Fórmula IX(1)-1 a IX(1)-j, X(1)-a a X(1)-i, XI(1)-a a XI(1)-i y XIII(1)-a a XIII(1)-i,

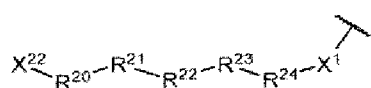


se selecciona de:



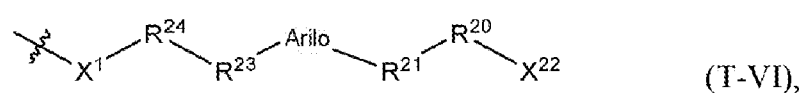
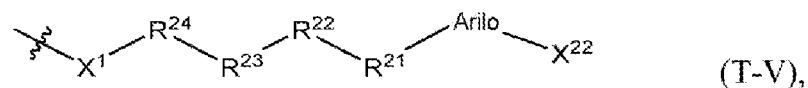
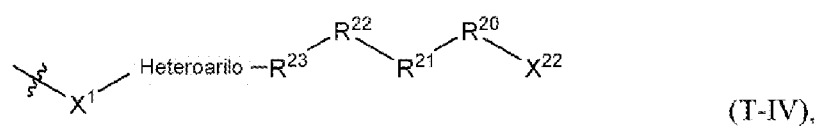
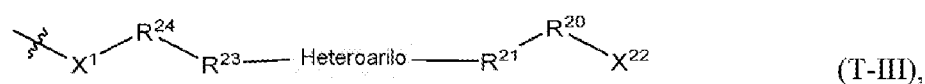
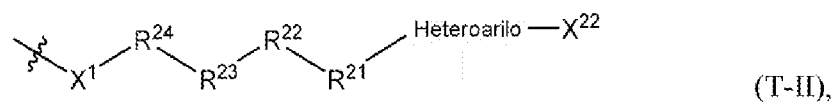
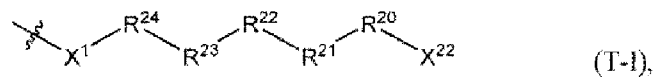


en la que T es

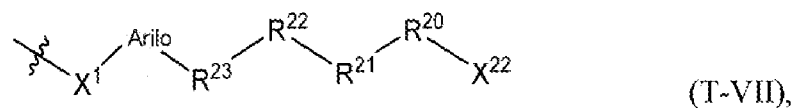


III. Realizaciones de la Cola

En una realización, "Cola" es un resto seleccionado de Fórmula T-I, Fórmula T-II, Fórmula T-III, Fórmula T-IV, Fórmula T-V, Fórmula T-VI, y Fórmula T-VII:

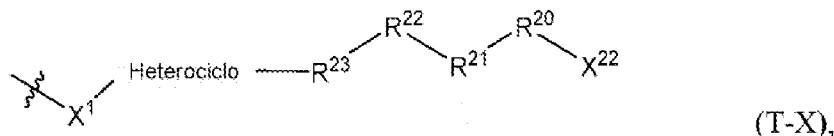
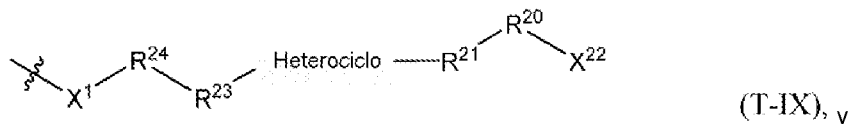
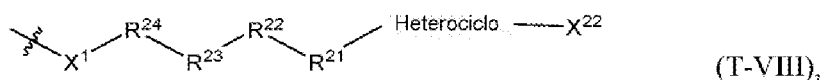


y



en las que todas las variables se definen como antes.

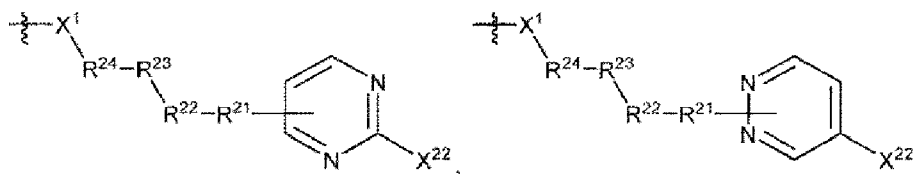
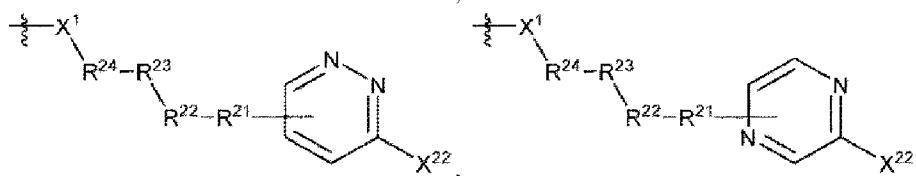
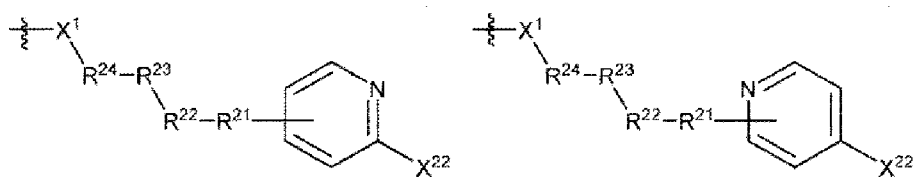
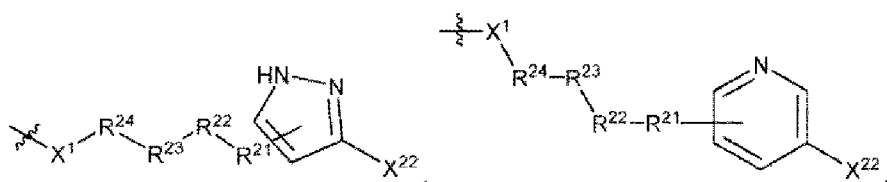
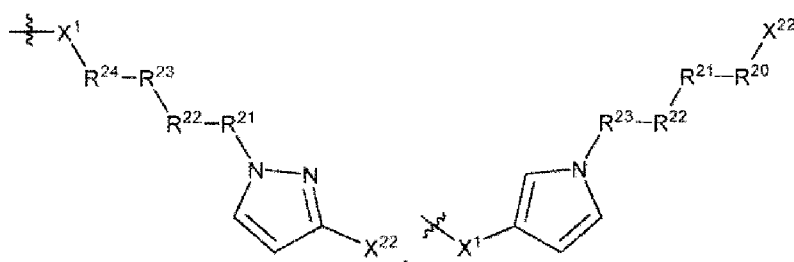
En una realización adicional, "Cola" es un resto seleccionado de Fórmulas T-VIII, T-IX, y TX:

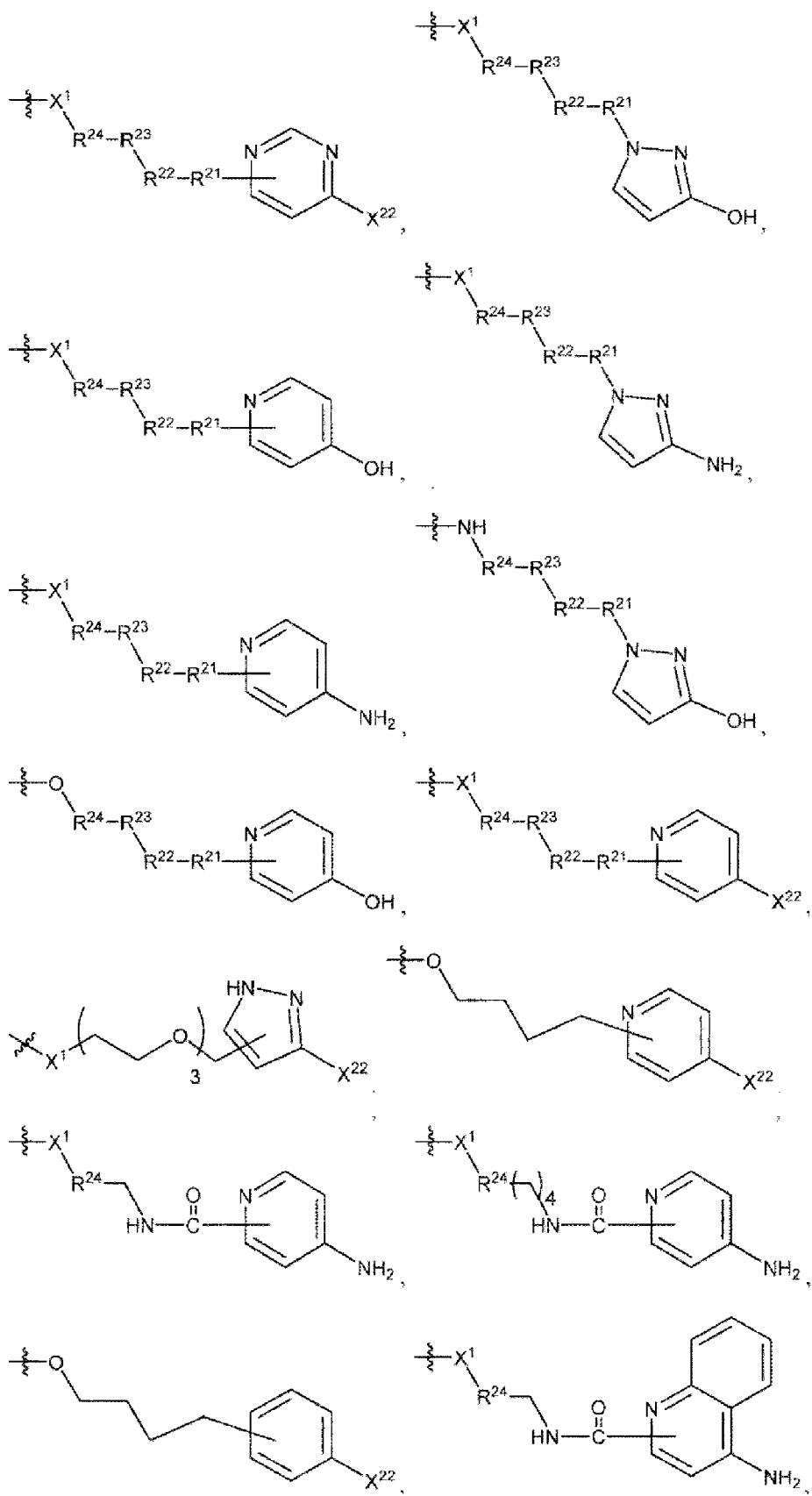


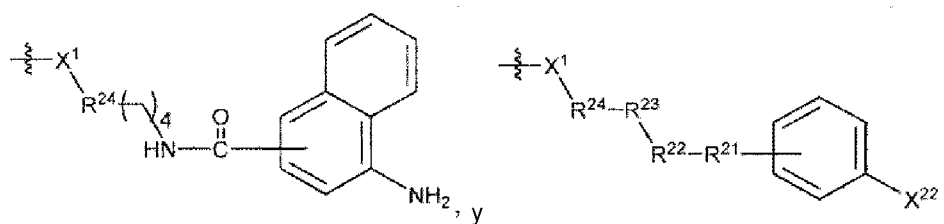
en las que todas las variables se definen como antes. En otras realizaciones de T-VIII, T-IX y T-X, se usa un anillo carbocíclico en lugar del heterociclo.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de restos de "Cola" que se pueden usar en esta invención. Con base en esta elaboración, los expertos en la técnica comprenderán cómo usar toda la gama de restos de "Cola" que permitirán lograr el objetivo de la invención.

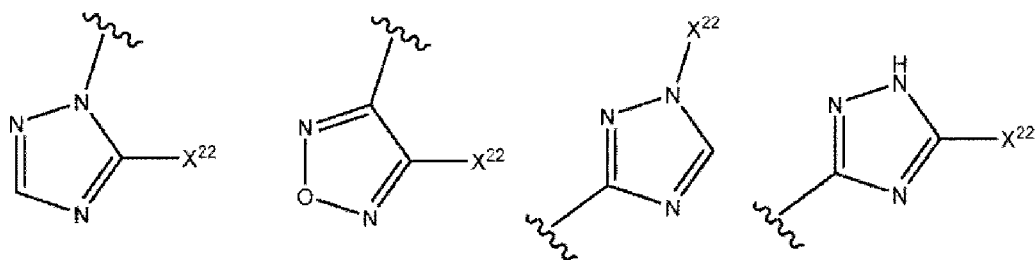
Como ciertos ejemplos no limitativos, la Fórmula T-I, Fórmula T-II, Fórmula T-III, Fórmula T-IV, Fórmula T-V, Fórmula T-VI, o Fórmula T-VII incluyen:



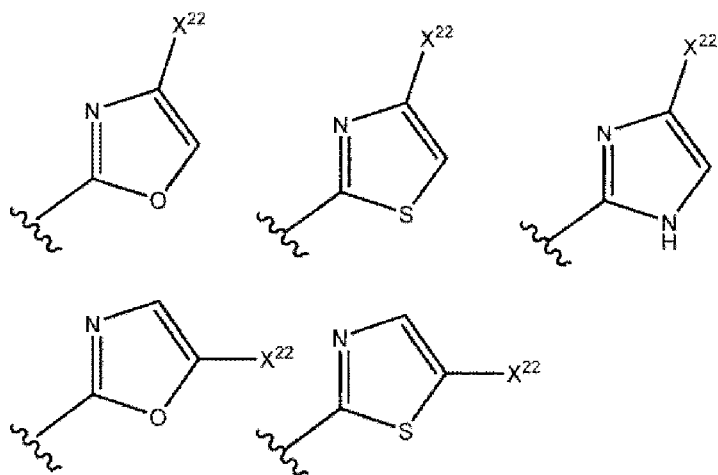




En una realización adicional, la "Cola" se selecciona de:

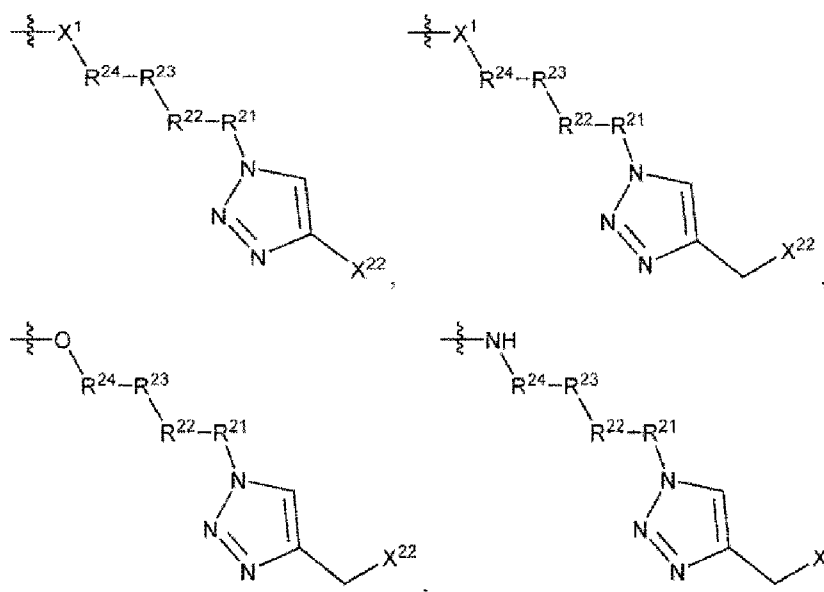


5

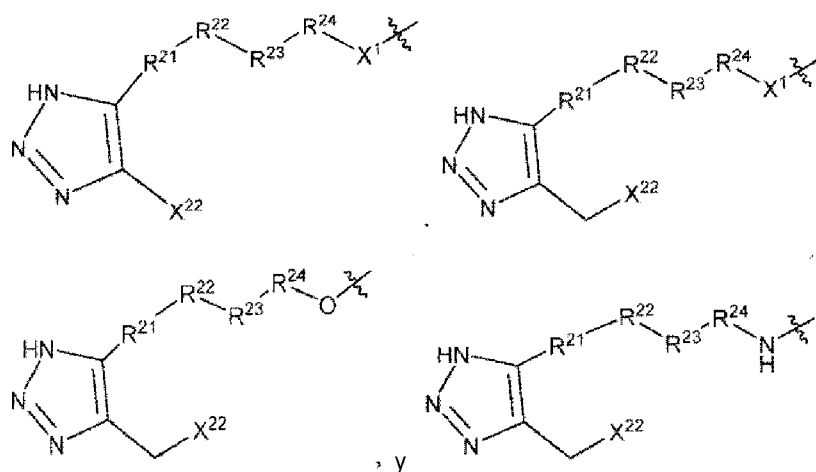


10

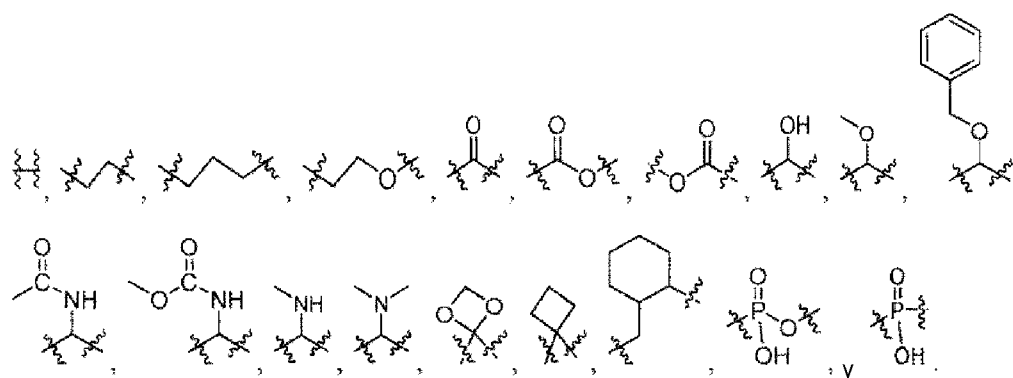
En una realización adicional, la "Cola" se selecciona de:



15

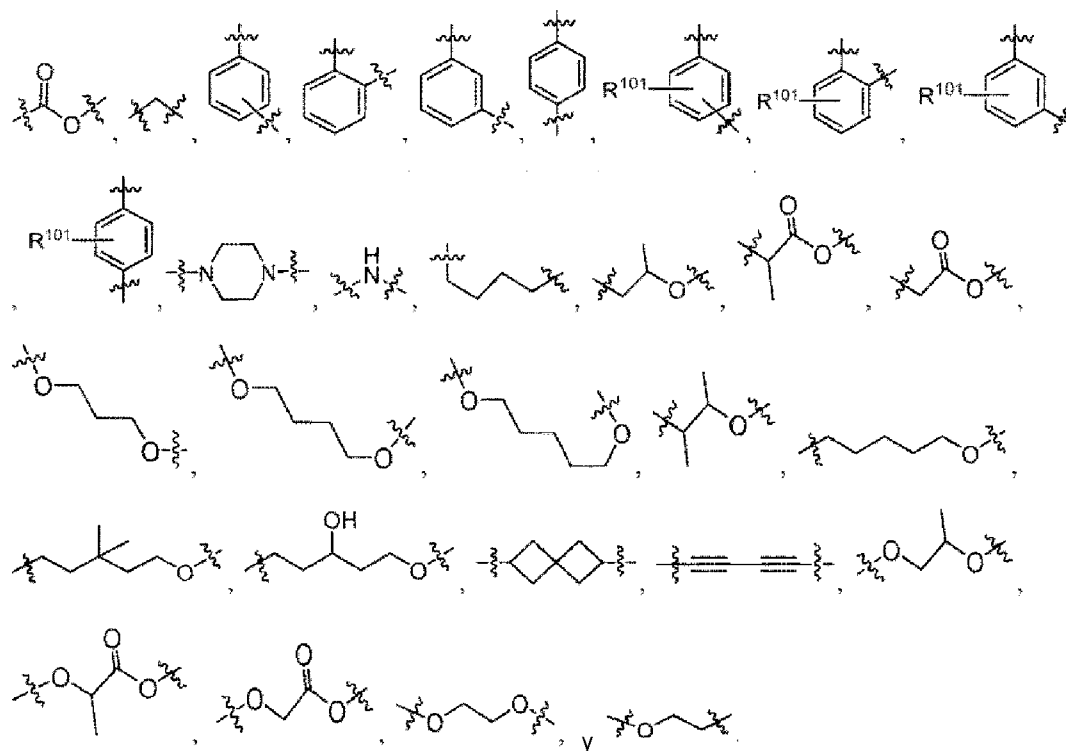


5 Los ejemplos no limitativos de restos de R20, R21, R22, R23, y R24 incluyen:



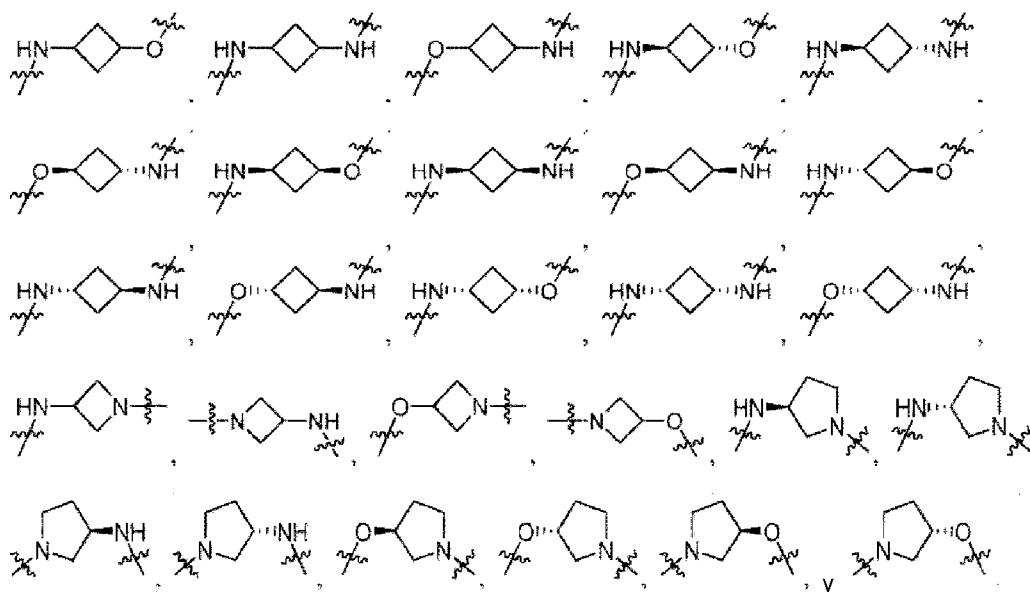
10

Los ejemplos no limitativos adicionales de restos de R20, R21, R22, R23, y R24 incluyen:



20

Los ejemplos no limitativos adicionales de restos de R20, R21, R22, R23, y R24 incluyen:



En realizaciones adicionales, la "Cola" es un etilenglicol opcionalmente sustituido que tiene al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10 unidades de etilenglicol, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos intercalados con átomos de O, N, S, P o Si opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, la "Cola" está flanqueada, sustituida o intercalada con un grupo arilo, fenilo, bencilo, alquilo, alquilen, o heterociclo. En ciertas realizaciones, la "Cola" puede ser asimétrica o simétrica. En algunas realizaciones, la "Cola" es un grupo de polietilenglicol sustituido o no sustituido que oscila en tamaño desde alrededor de 1 hasta alrededor de 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 10 unidades de etilenglicol, alrededor de 2 y alrededor de 6 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 4 unidades de etilenglicol. En cualquiera de las realizaciones de los compuestos descritos aquí, el grupo "Cola" puede ser cualquier resto adecuado como se describe aquí.

En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:

- NR61(CH₂)_{n1}-(alquilo inferior)-X22, -NR61(CH₂)_{n1}-(alcoxilo inferior)-X22,
- NR61(CH₂)_{n1}-(alcoxilo inferior)-OCH₂-X22, -NR61(CH₂)_{n1}-(alcoxilo inferior)-(alquilo inferior)-OCH₂-X22,
- NR61(CH₂)_{n1}-(cicloalquilo)-(alquilo inferior)-OCH₂-X22, -NR61(CH₂)_{n1}-(heterocicloalquilo)-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-(alquilo inferior)-O-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-(heterocicloalquilo)-O-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-Arilo-O-CH₂-X22, -NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-(heteroarilo)-O-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-(cicloalquilo)-O-(heteroarilo)-O-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-(cicloalquilo)-O-Arilo-O-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-(alquilo inferior)-NH-Arilo-O-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-(alquilo inferior)-O-Arilo-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-cicloalquilo-O-Arilo-X22, -NR61(CH₂CH₂O)_{n1}-cicloalquilo-O-heteroarilo-X22,
- NR61(CH₂CH₂)_{n1}-(cicloalquilo)-O-(heterociclo)-CH₂-X22,
- NR61(CH₂CH₂)_{n1}-(heterociclo)-(heterociclo)-CH₂-X22, y -NR61-(heterociclo)-CH₂-X22;

en los que n1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y

R61 es H, metilo o etilo.

En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:

-N(R61)-(CH₂)_{m1}-O(CH₂)_{n2}-O(CH₂)_{o1}-O(CH₂)_{p1}-O(CH₂)_{q1}-O(CH₂)_{r1}-OCH₂-X₂₂,

-O-(CH₂)_{m1}-O(CH₂)_{n2}-O(CH₂)_{o1}-O(CH₂)_{p1}-O(CH₂)_{q1}-O(CH₂)_{r1}-OCH₂-X₂₂,

-O-(CH₂)_{m1}-O(CH₂)_{n2}-O(CH₂)_{o1}-O(CH₂)_{p1}-O(CH₂)_{q1}-O(CH₂)_{r1}-OH;

-N(R61)-(CH₂)_{m1}-O(CH₂)_{n2}-O(CH₂)_{o1}-O(CH₂)_{p1}-O(CH₂)_{q1}-O(CH₂)_{r1}-OH;

-(CH₂)_{m1}-O(CH₂)_{n2}-O(CH₂)_{o1}-O(CH₂)_{p1}-O(CH₂)_{q1}-O(CH₂)_{r1}-OH;

-(CH₂)_{m1}-O(CH₂)_{n2}-O(CH₂)_{o1}-O(CH₂)_{p1}-O(CH₂)_{q1}-O(CH₂)_{r1}-OCH₂-X₂₂;

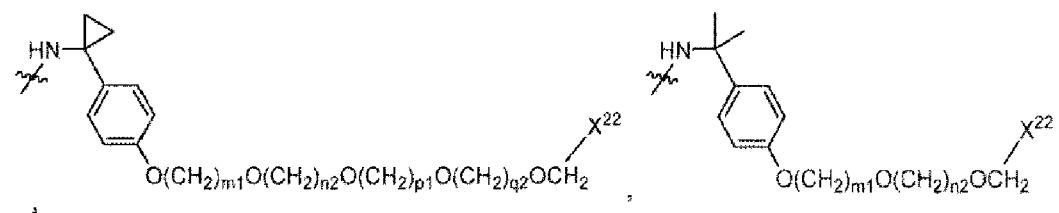
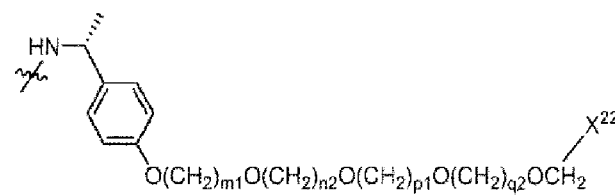
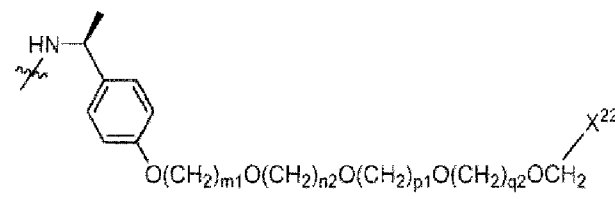
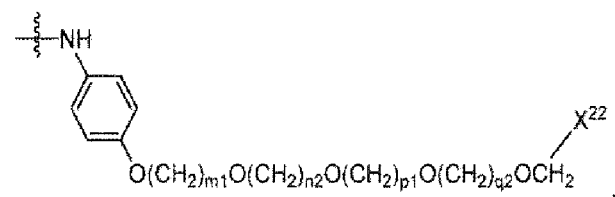
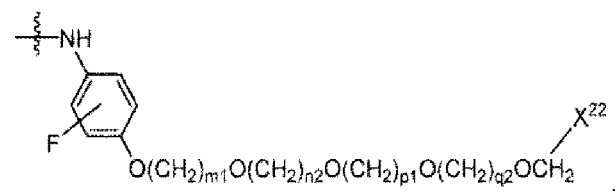
-O(CH₂)_{m1}O(CH₂)_{n2}O(CH₂)_{p1}O(CH₂)_{q1}OCH₂-X₂₂;

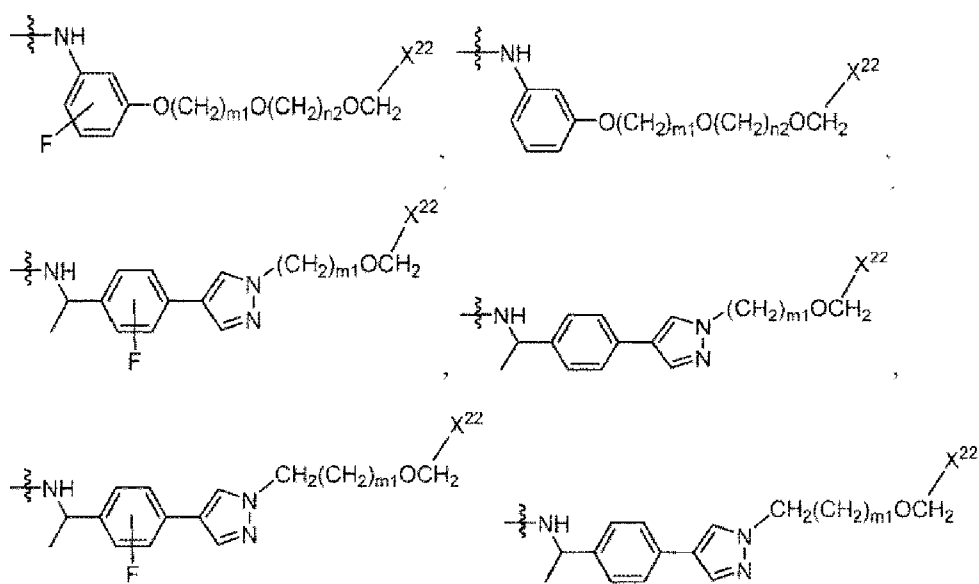
-O(CH₂)_{m1}O(CH₂)_{n2}O(CH₂)_{p1}O(CH₂)_{q1}OCH₂-X₂₂; en los que

m₁, n₂, o₁, p₁, q₁, y r₁ son independientemente 1, 2, 3, 4, o 5; y

R₆₁ es H, metilo o etilo.

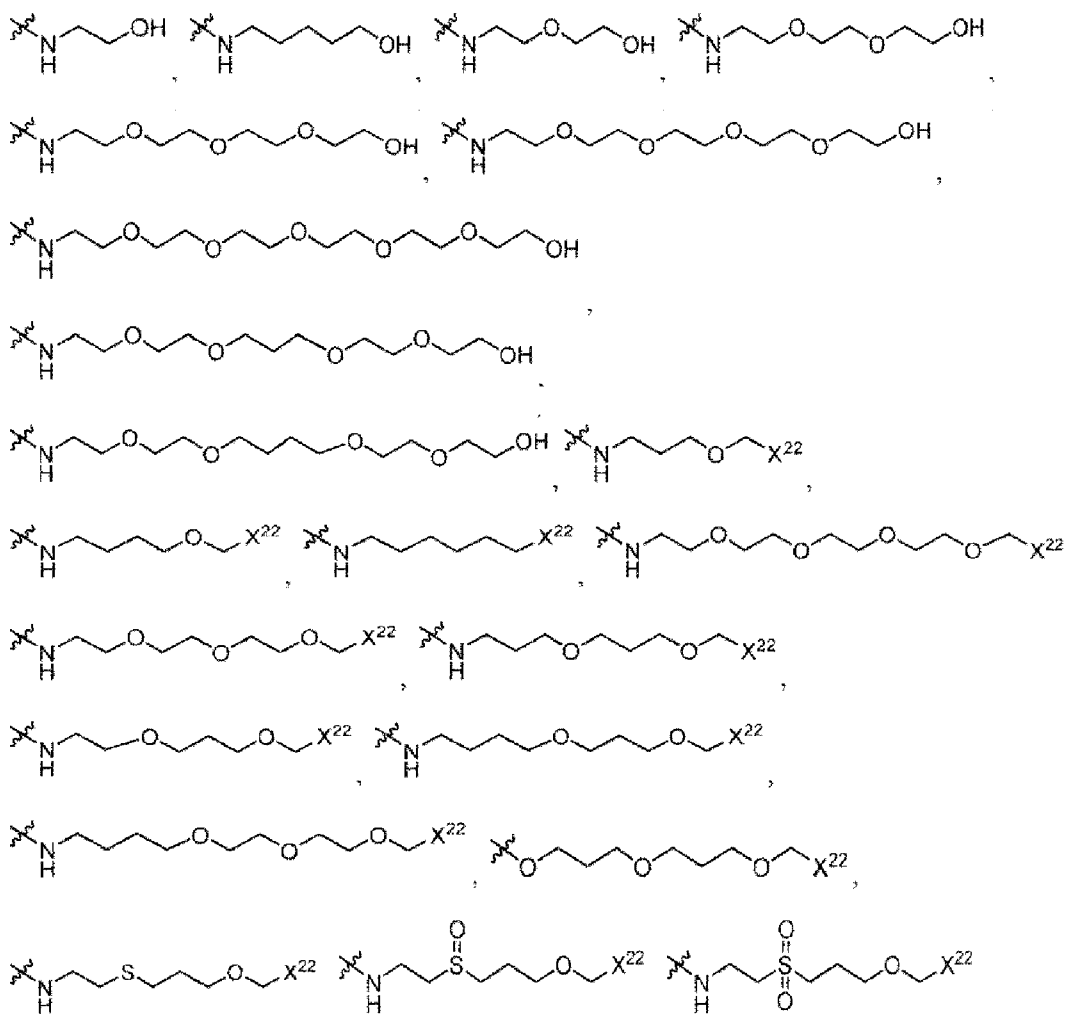
En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:

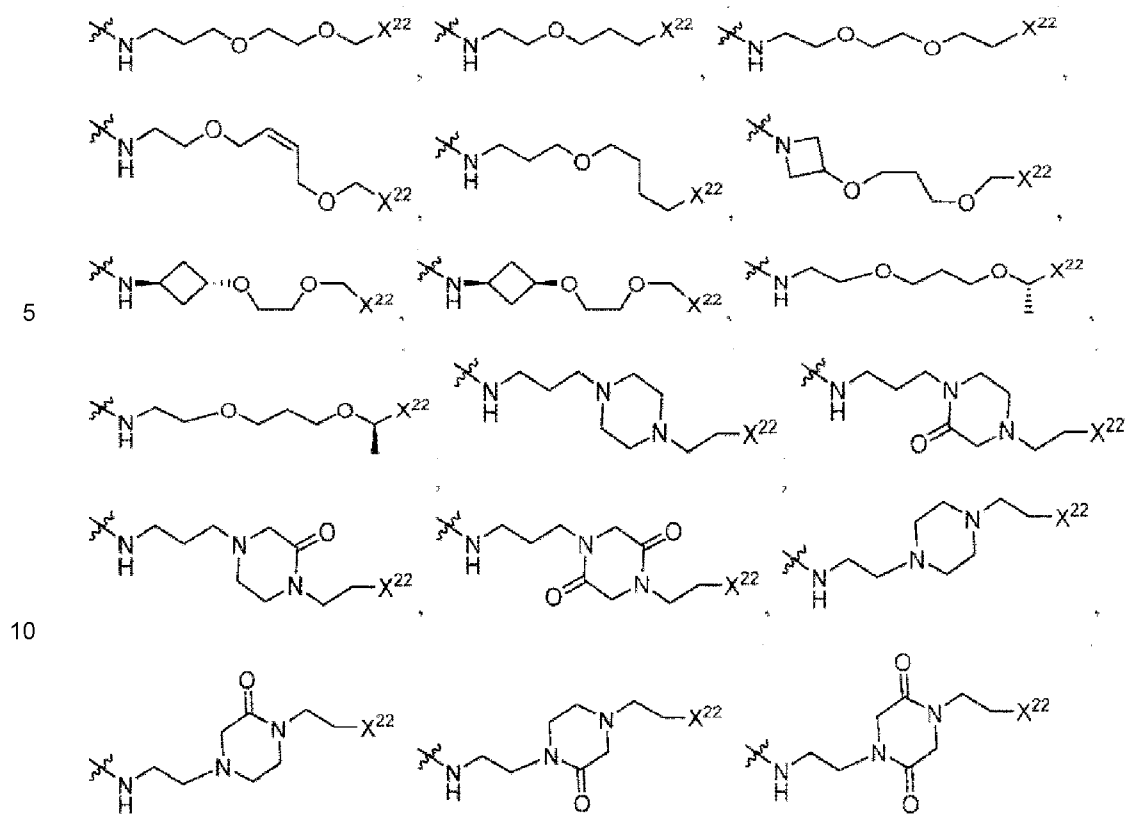




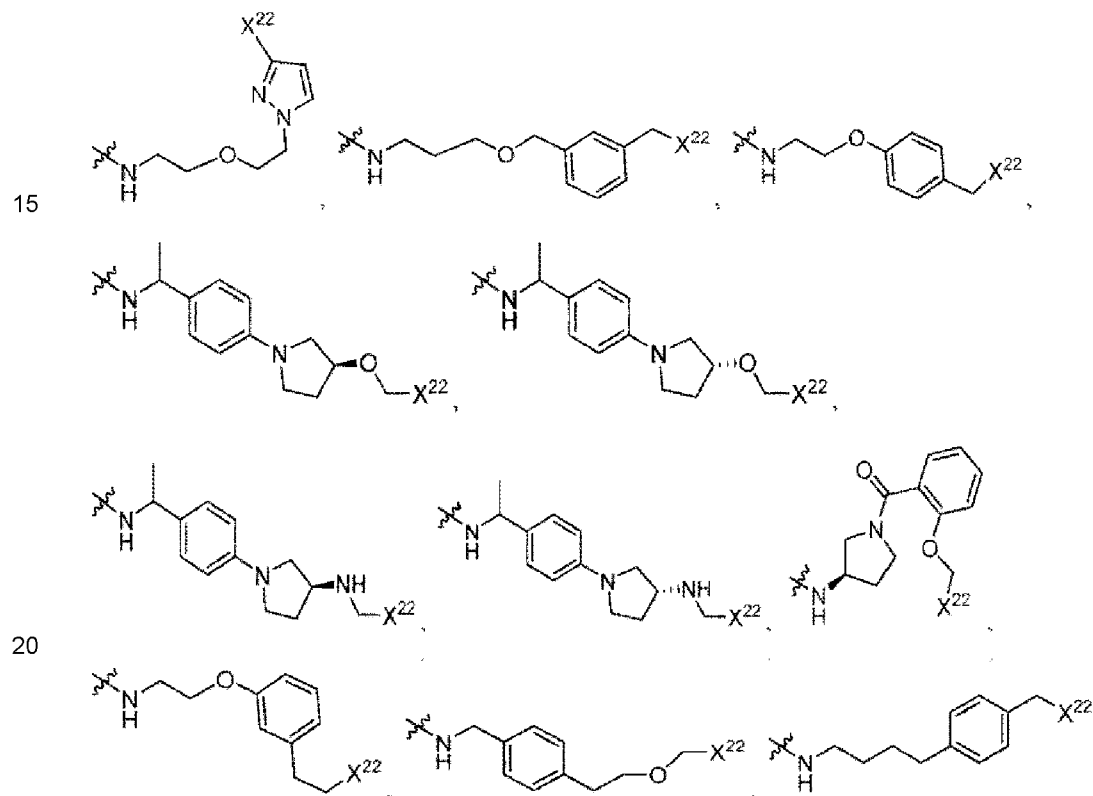
m1, n2, o1, p1, q2, y r1 son independientemente 1, 2, 3, 4, o 5.

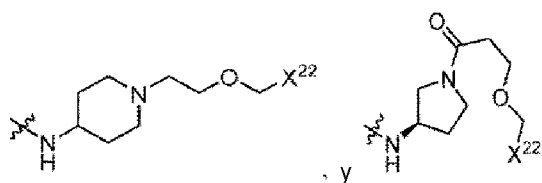
En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:



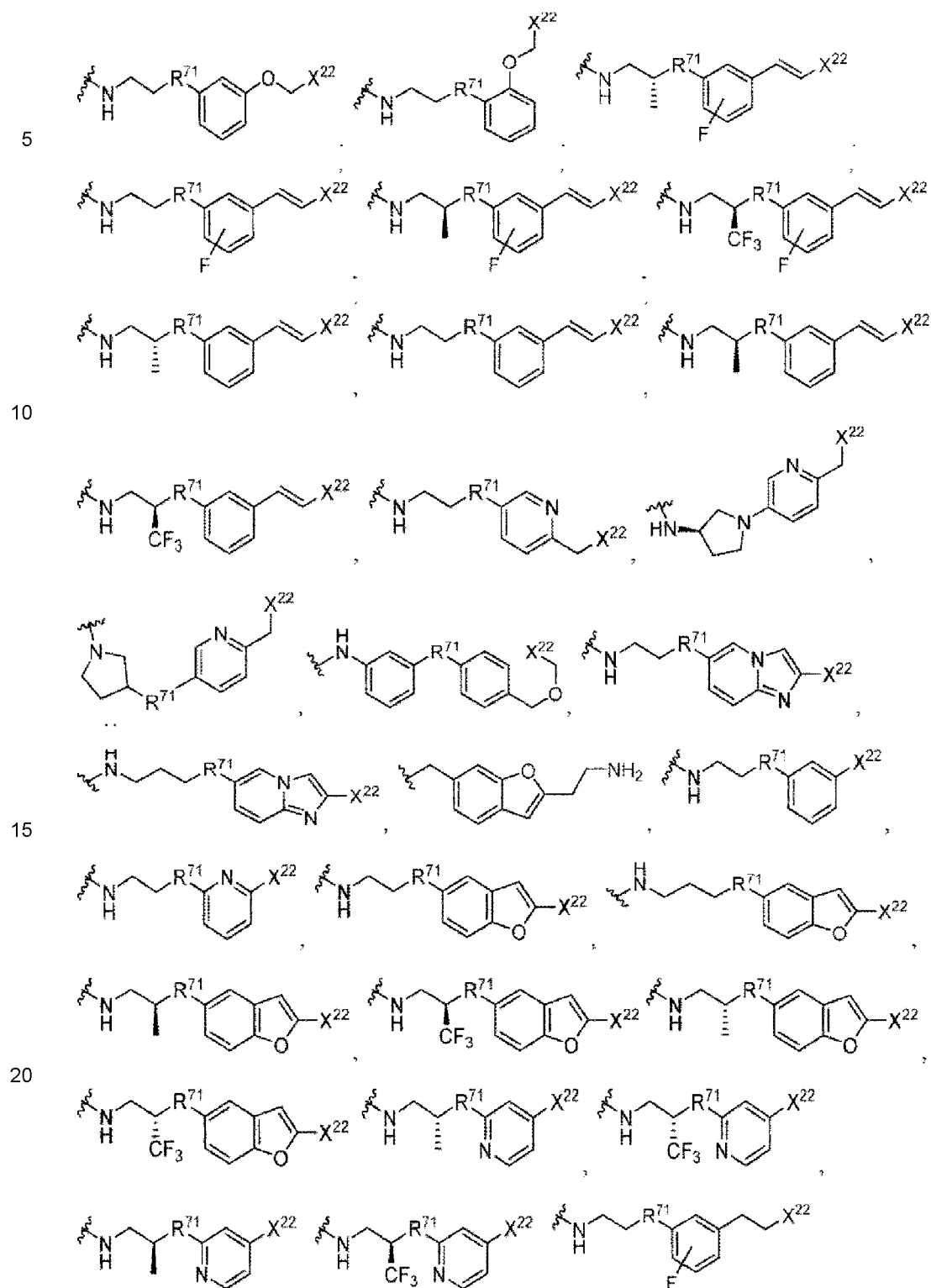


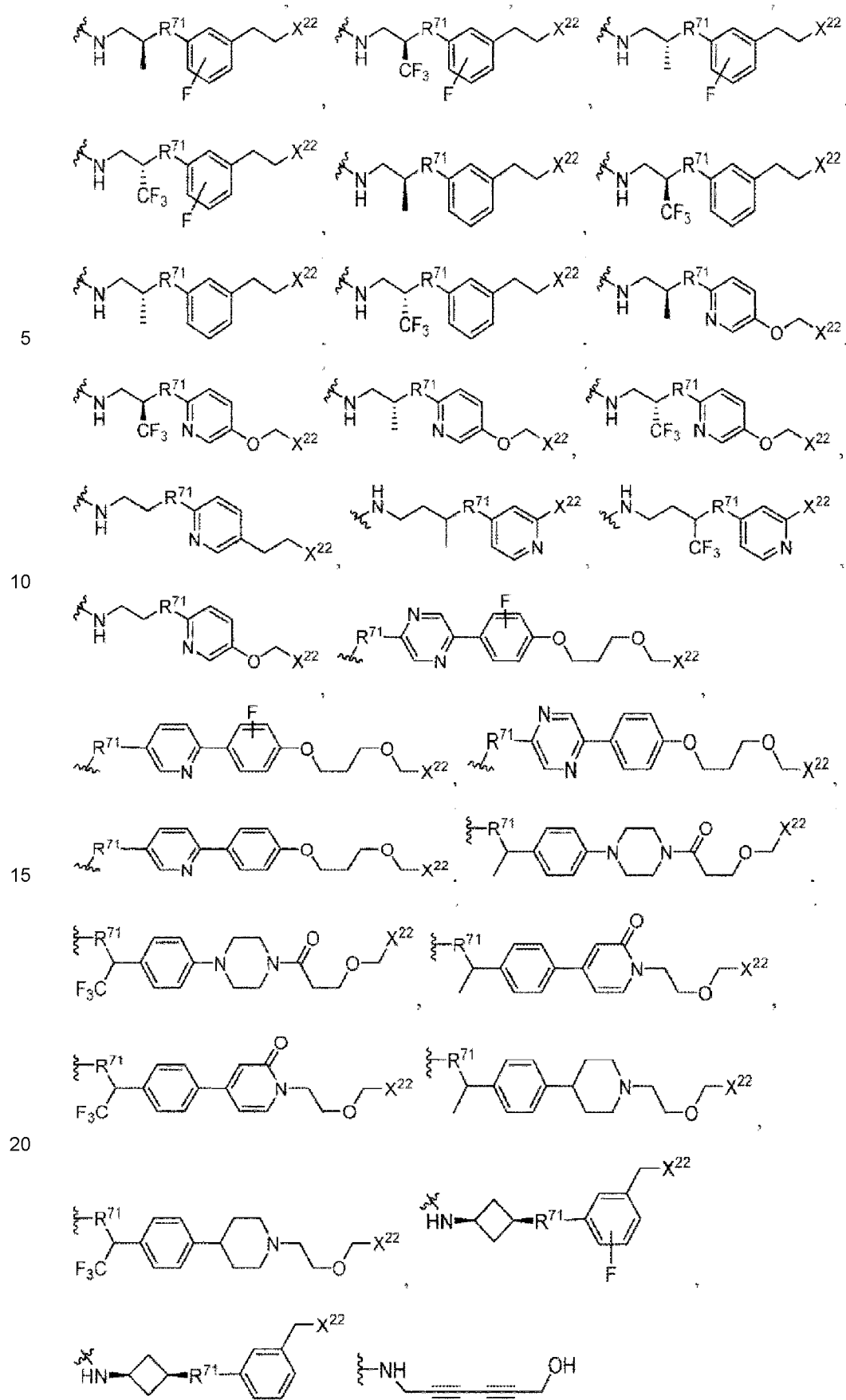
En realizaciones adicionales, la “Cola” se selecciona de:

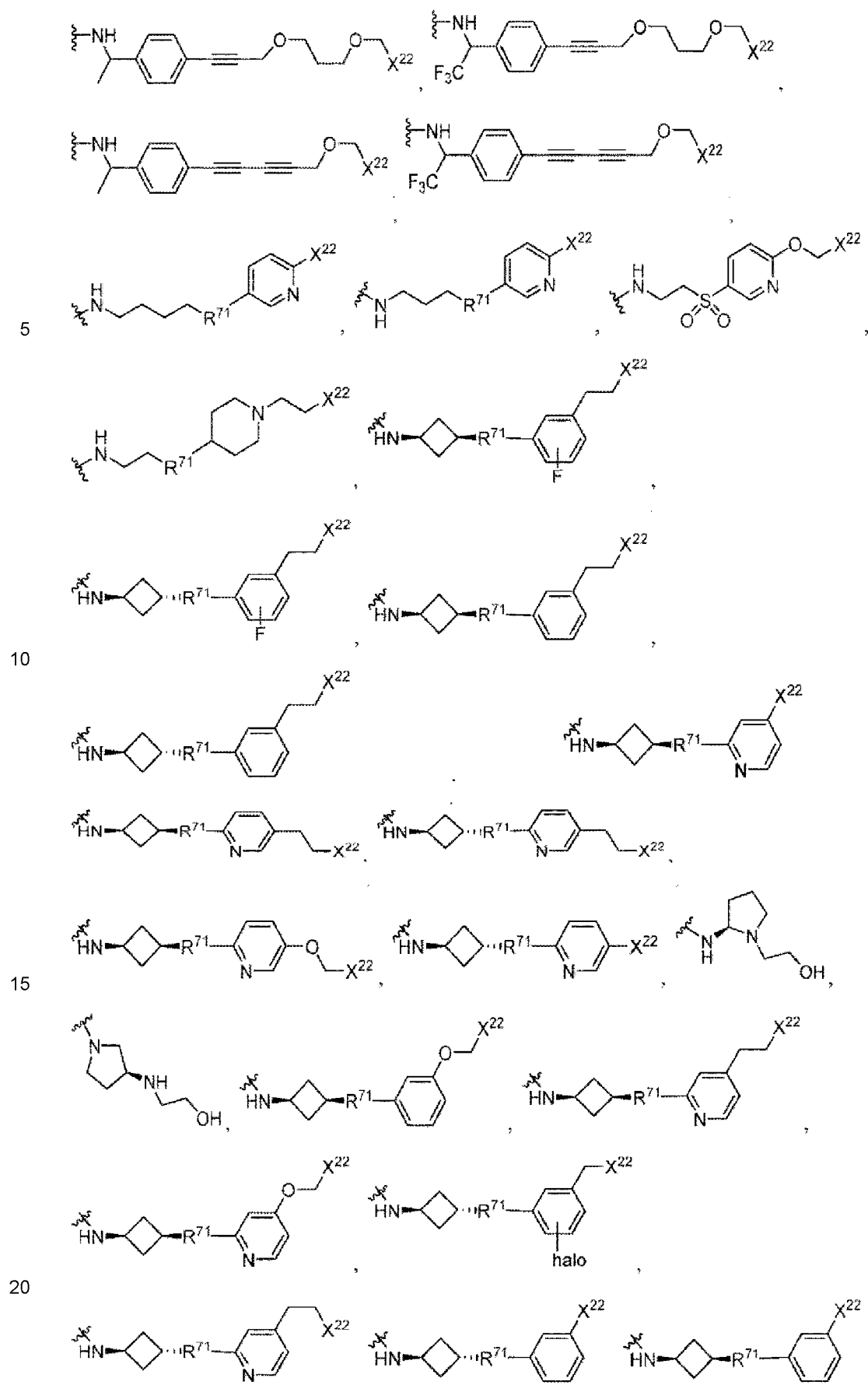


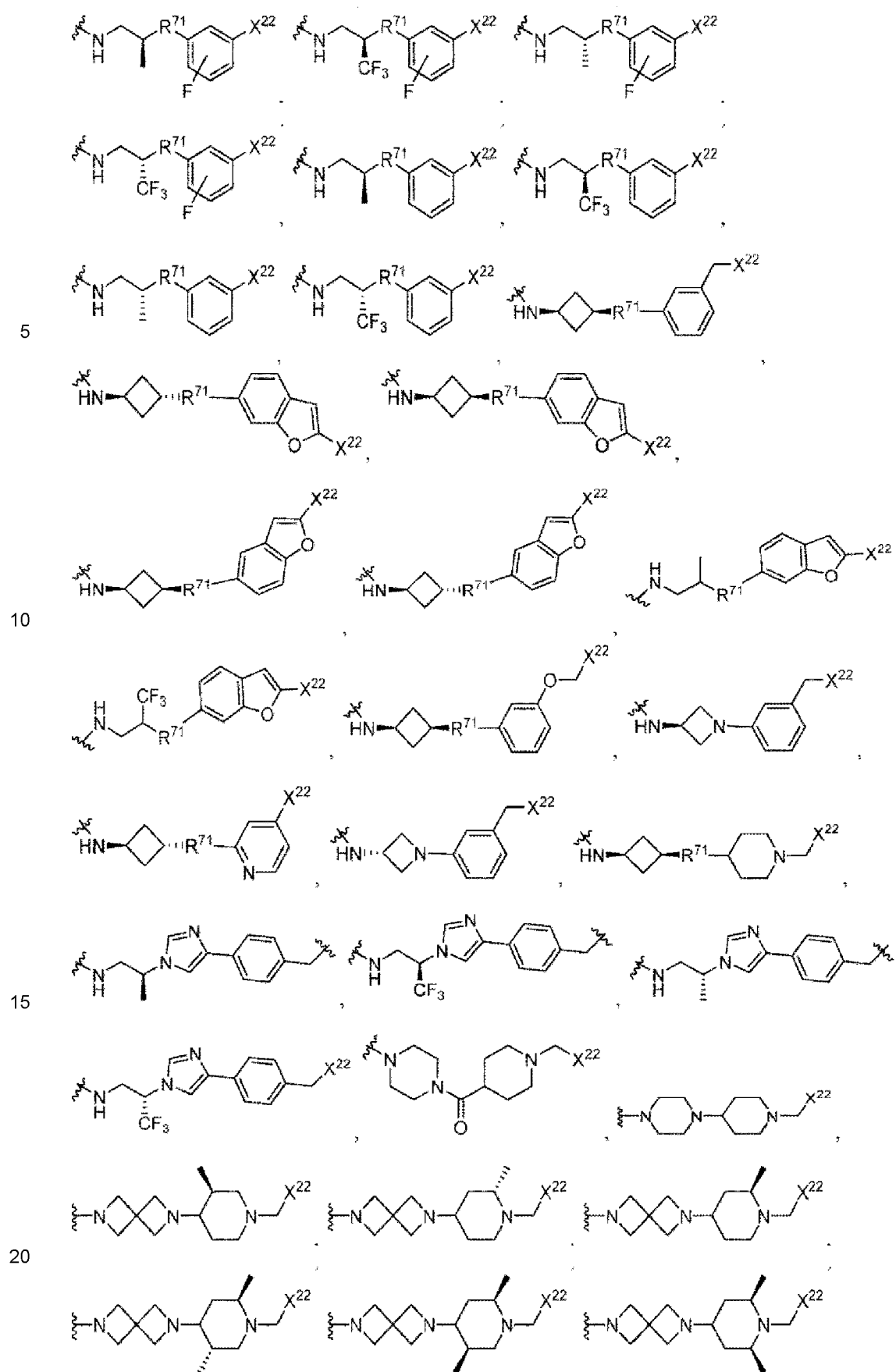


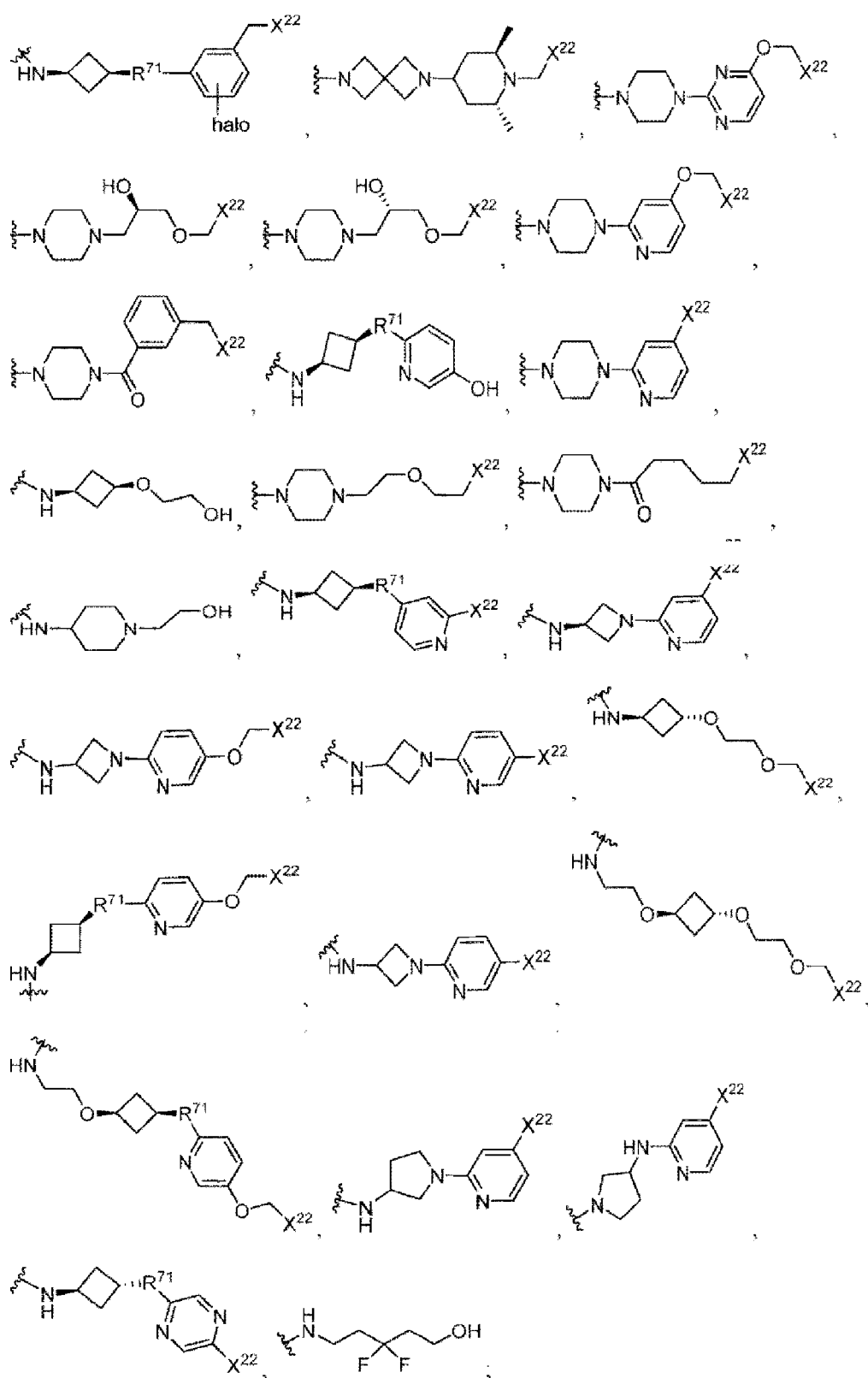
En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:





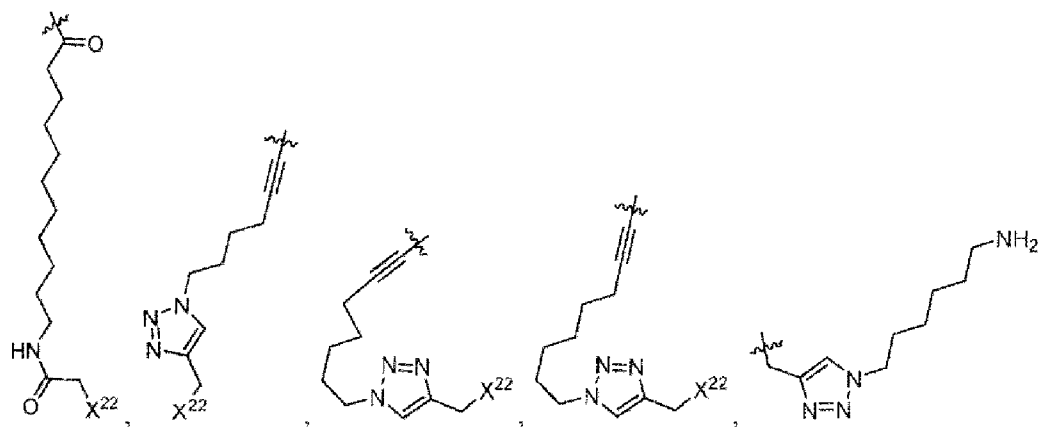
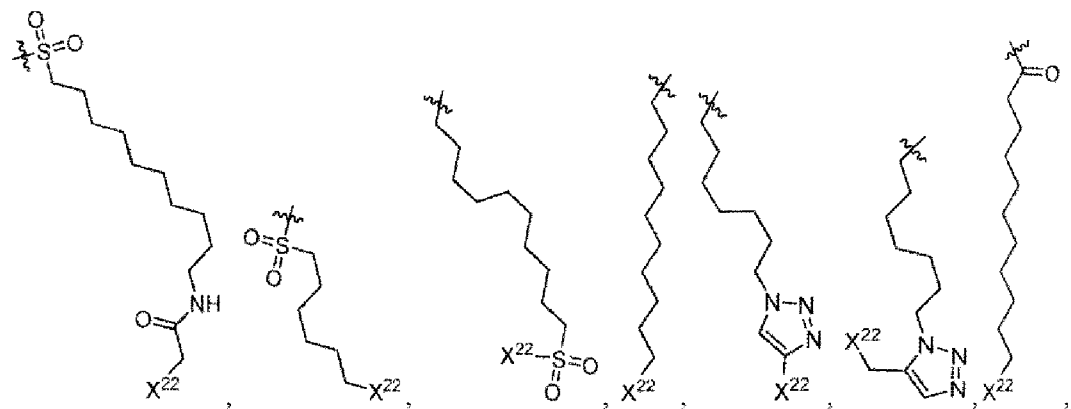
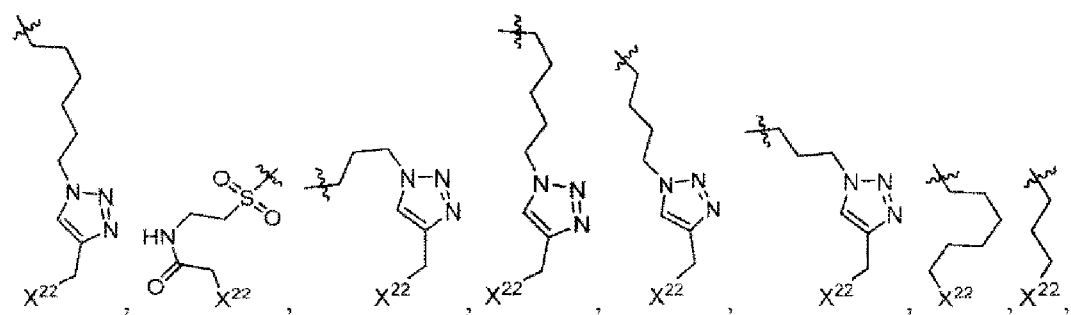




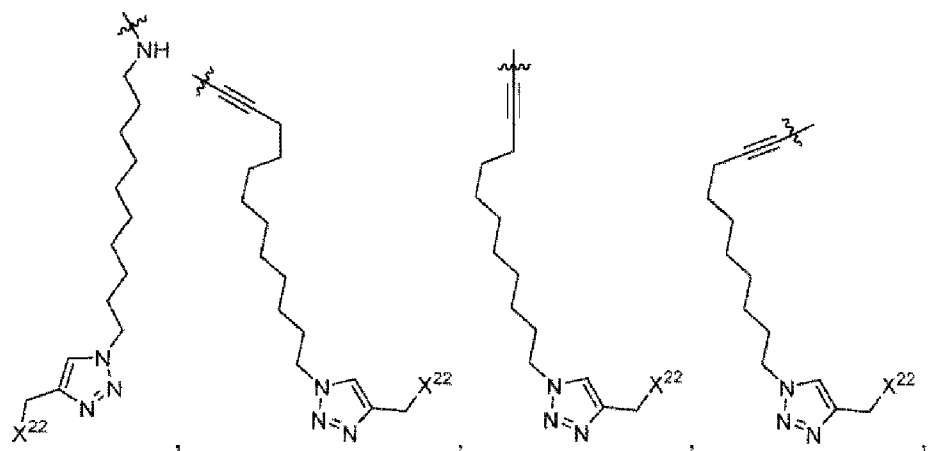


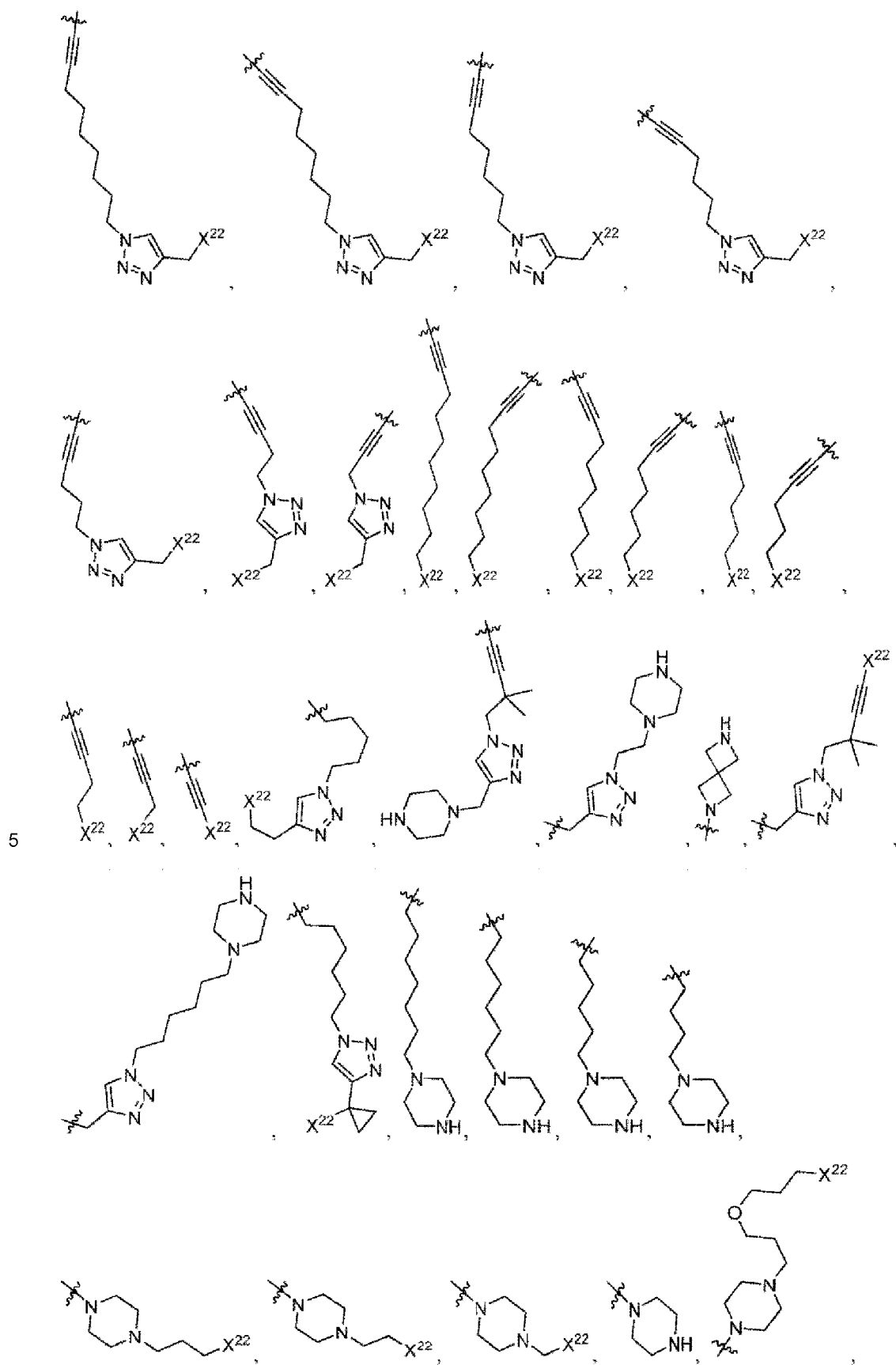
en las que R⁷¹ es -O-, -NH, Nalquilo, heteroalifático, alifático, o -NMe.

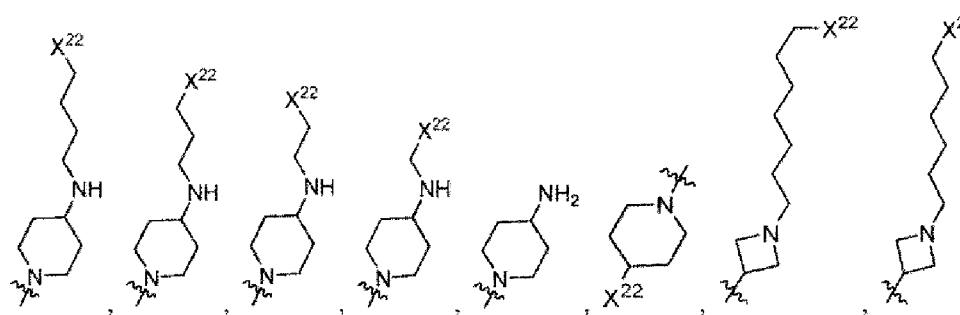
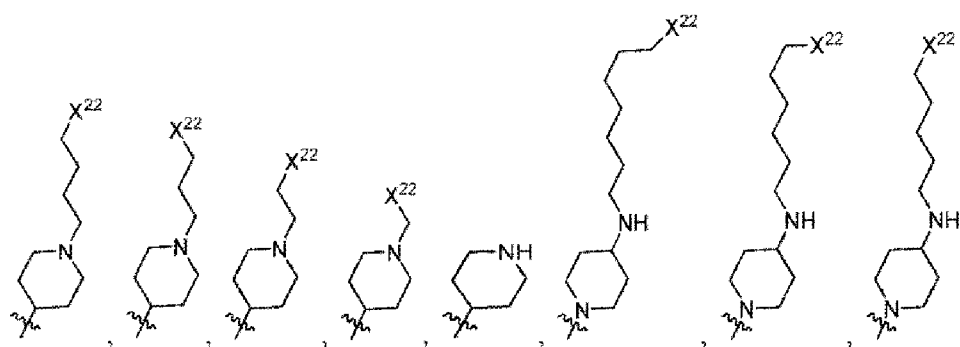
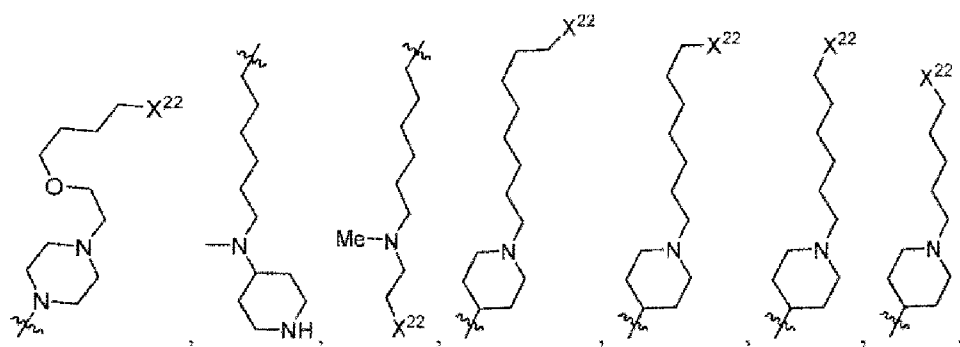
En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:



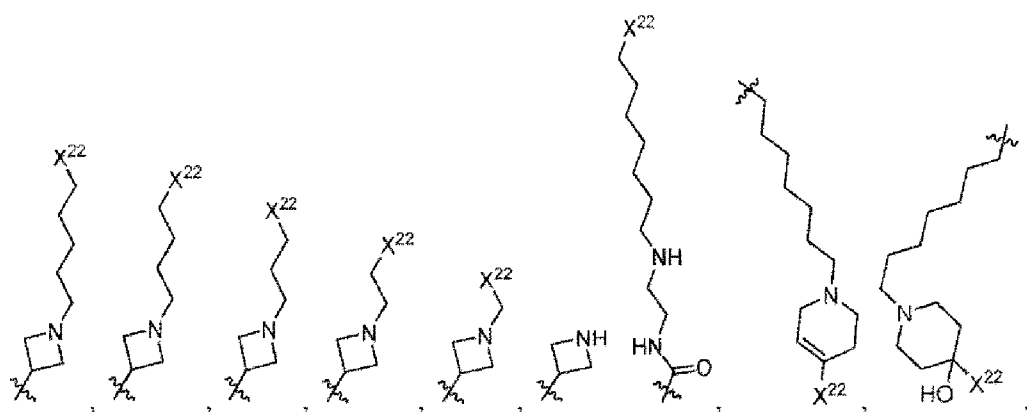
5

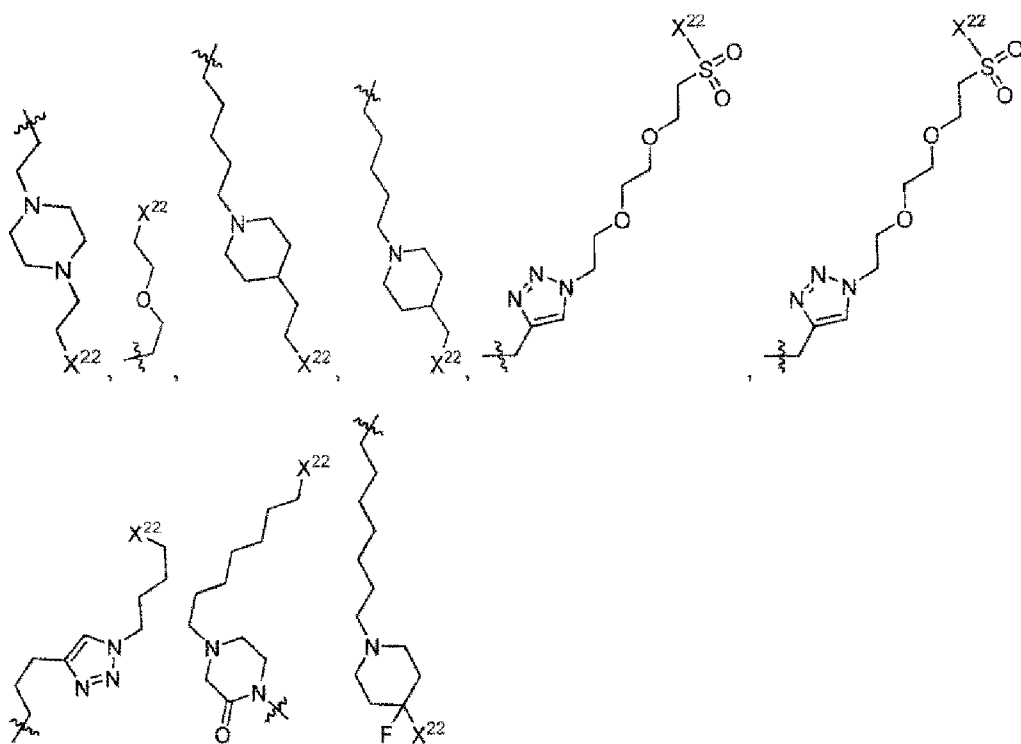




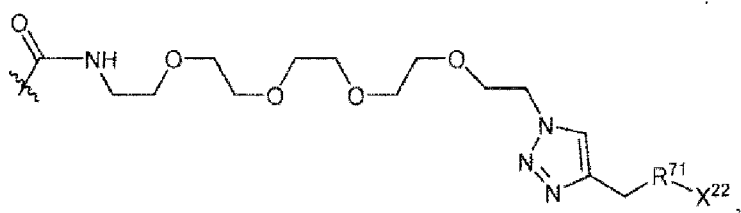
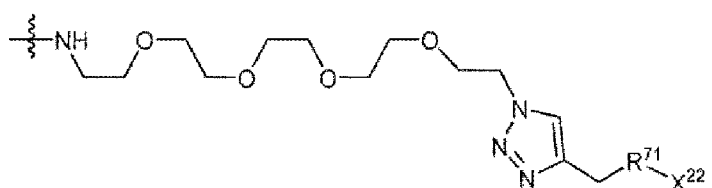


5

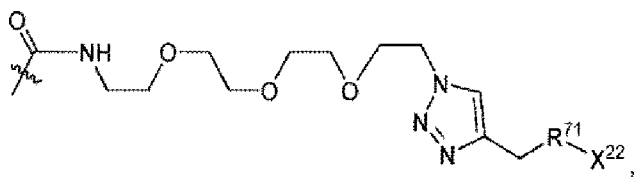
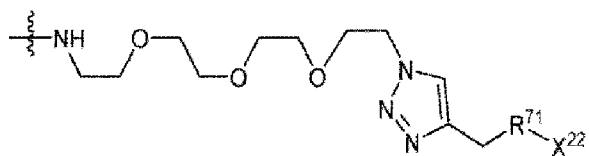




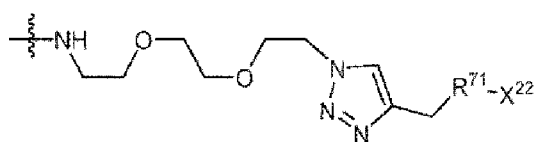
5 En realizaciones adicionales, la “Cola” se selecciona de:

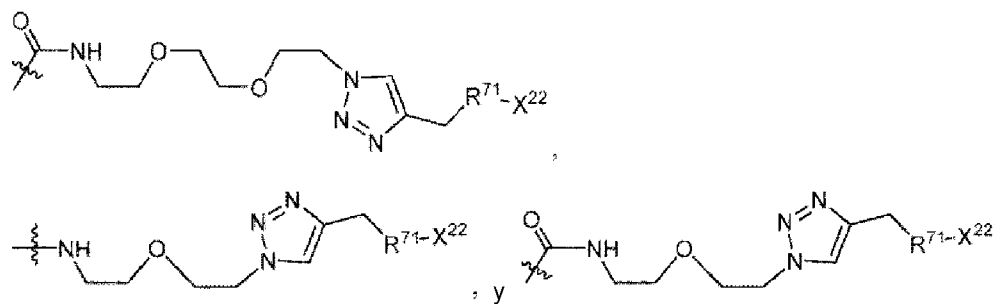


10

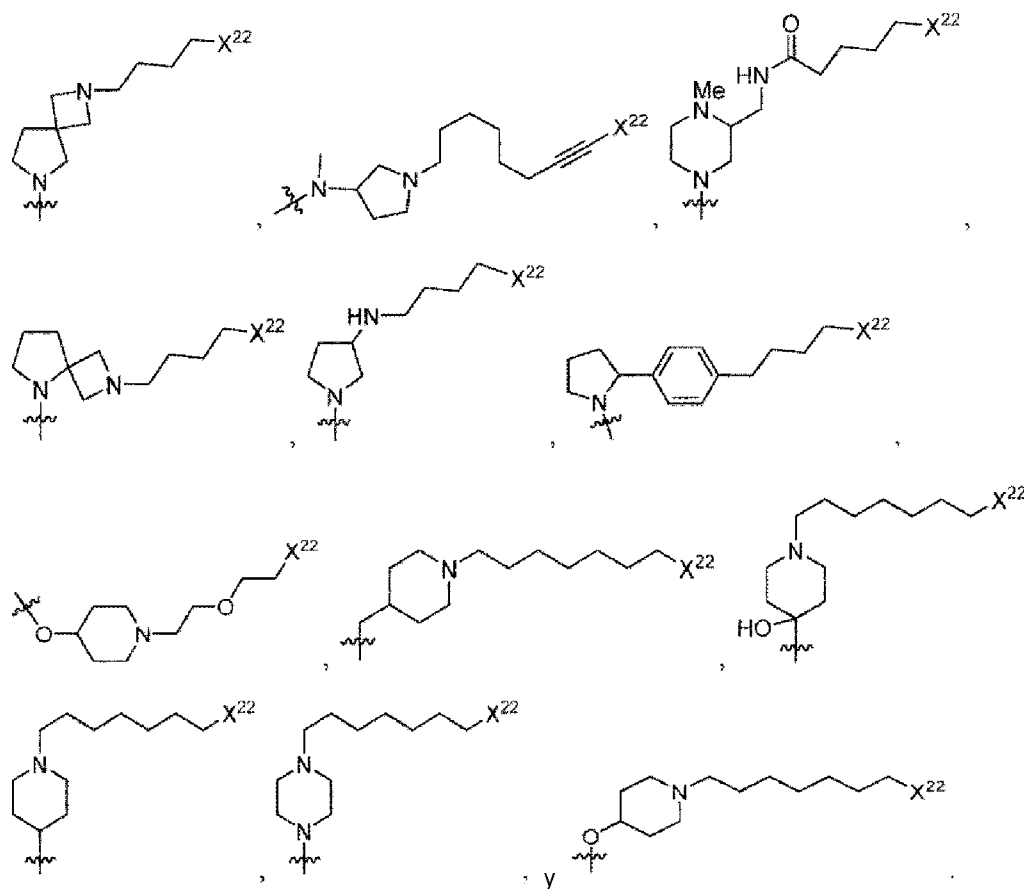


15

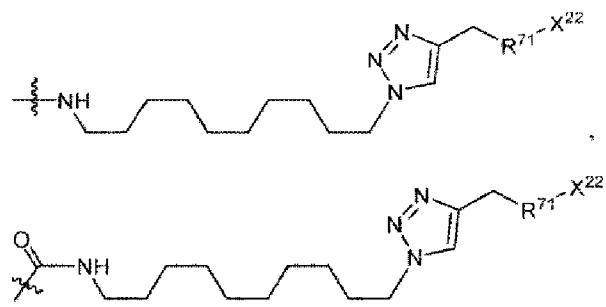


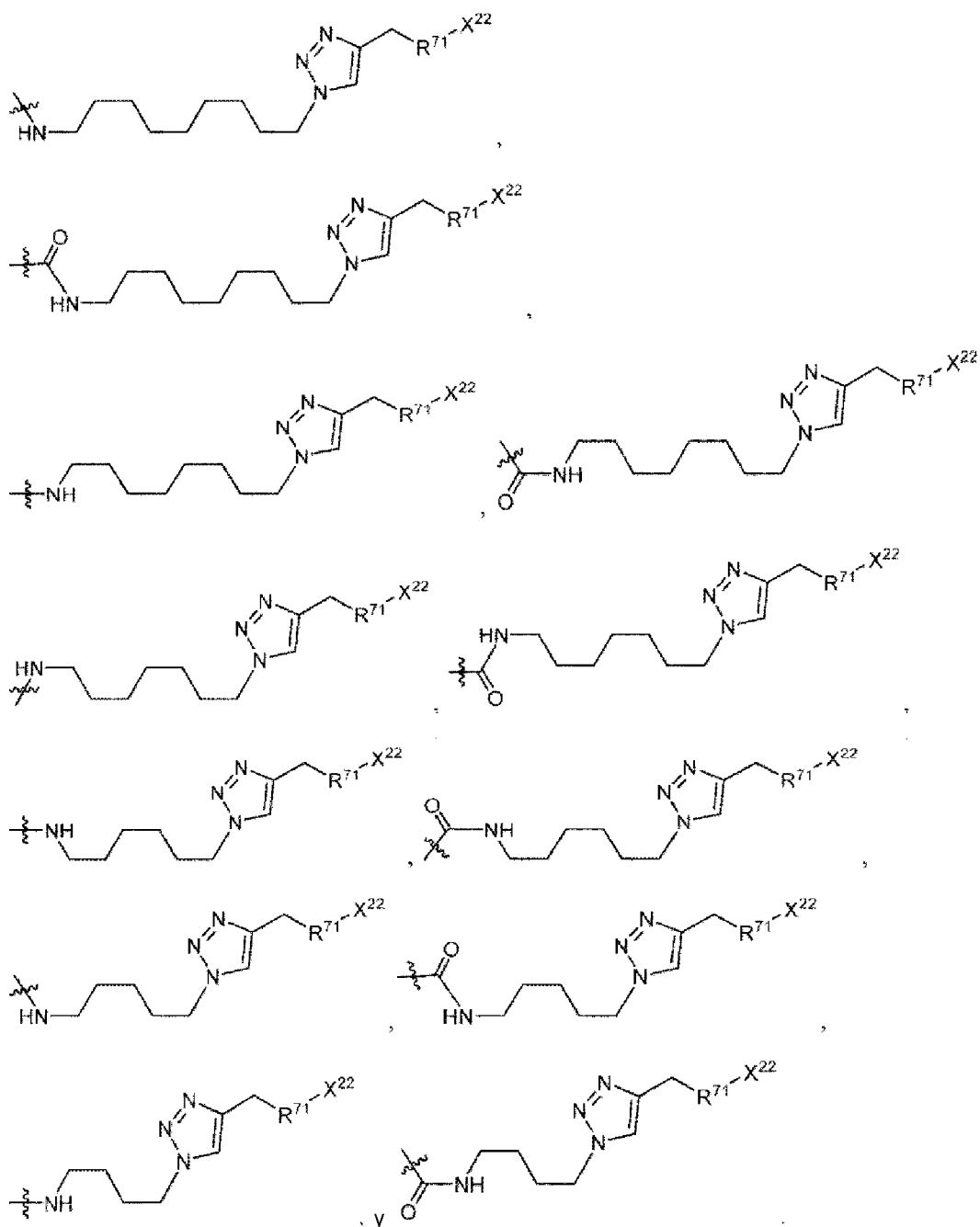


En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:

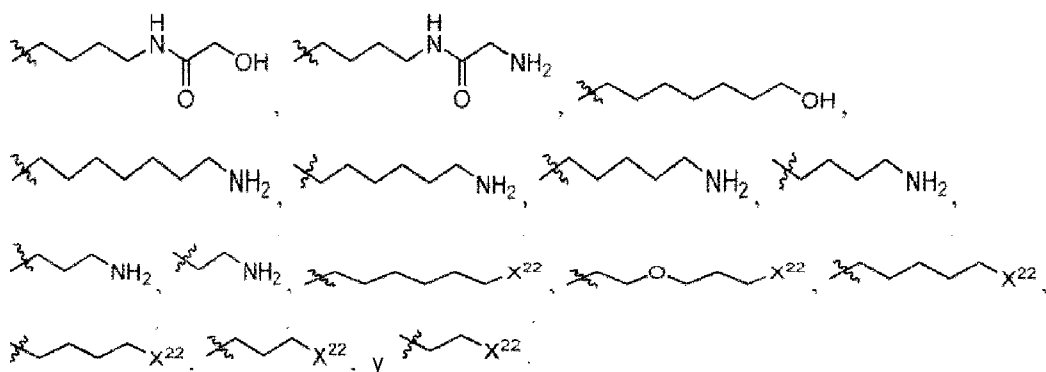


En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:





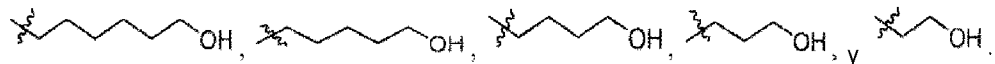
En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:



En las realizaciones anteriores, X²² se selecciona de tal manera que resulte un compuesto suficientemente estable o el uso previsto.

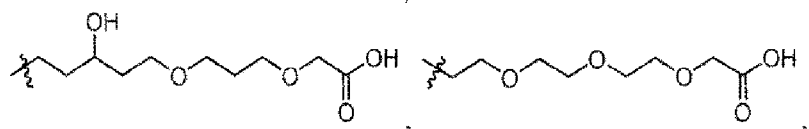
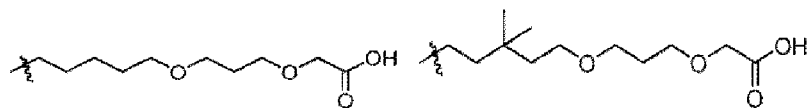
En realizaciones adicionales, la "Cola" se selecciona de:

5

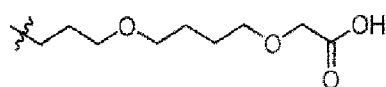
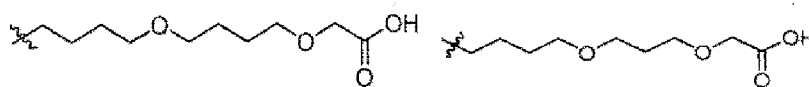
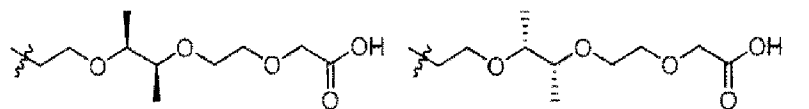


En ciertas realizaciones, la "Cola" se selecciona de:

10

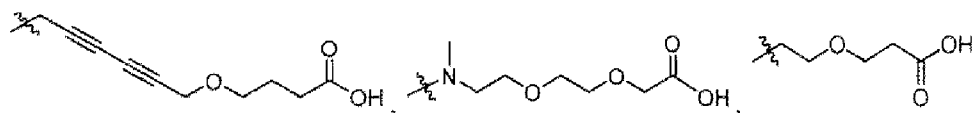


15

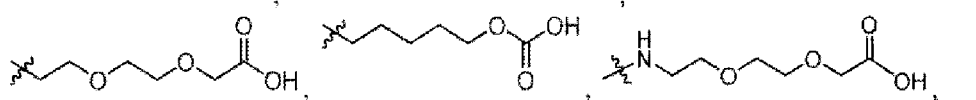
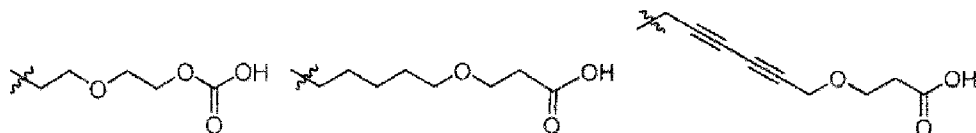
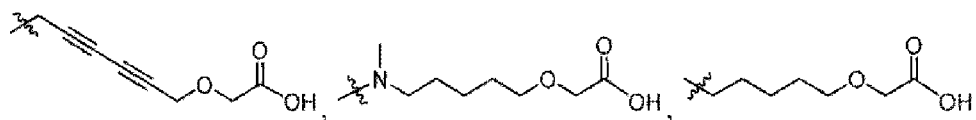


20

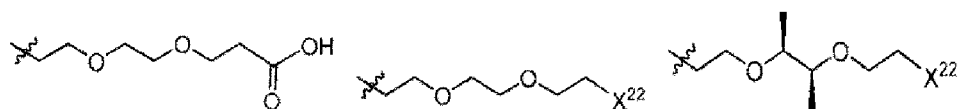
En ciertas realizaciones, la "Cola" se selecciona de:

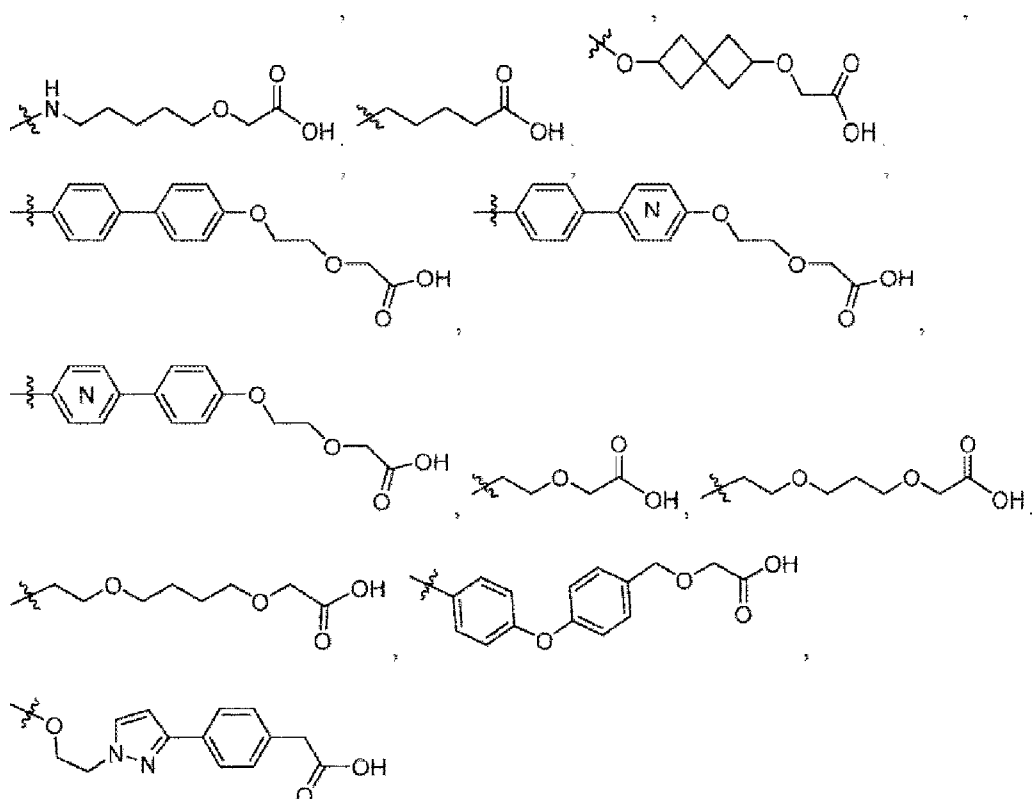


25

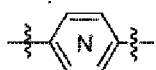


30

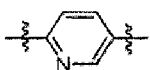




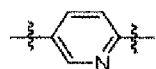
En las estructuras anteriores



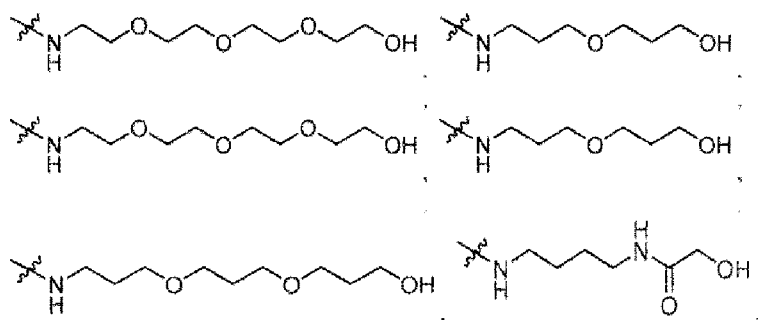
representa

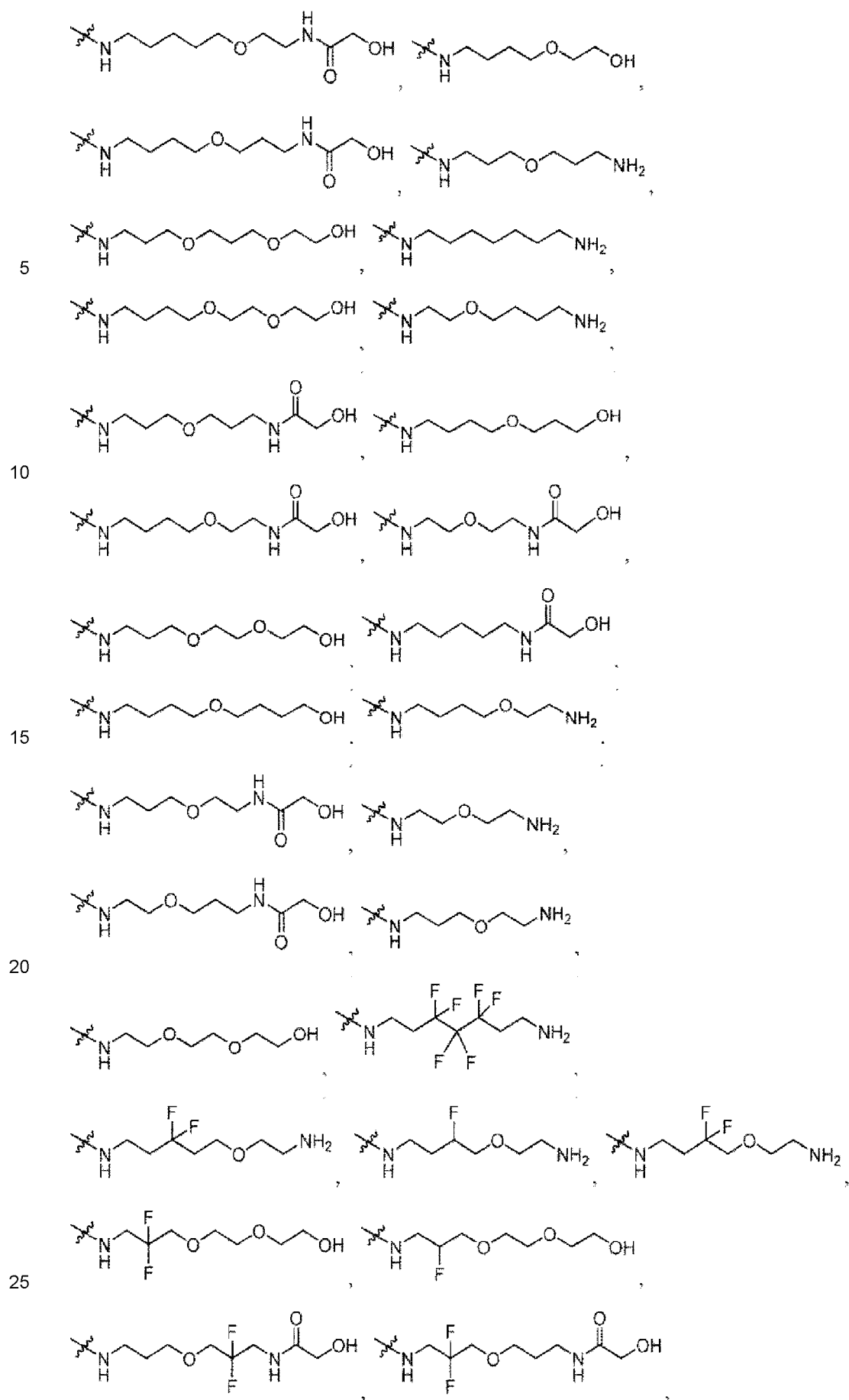


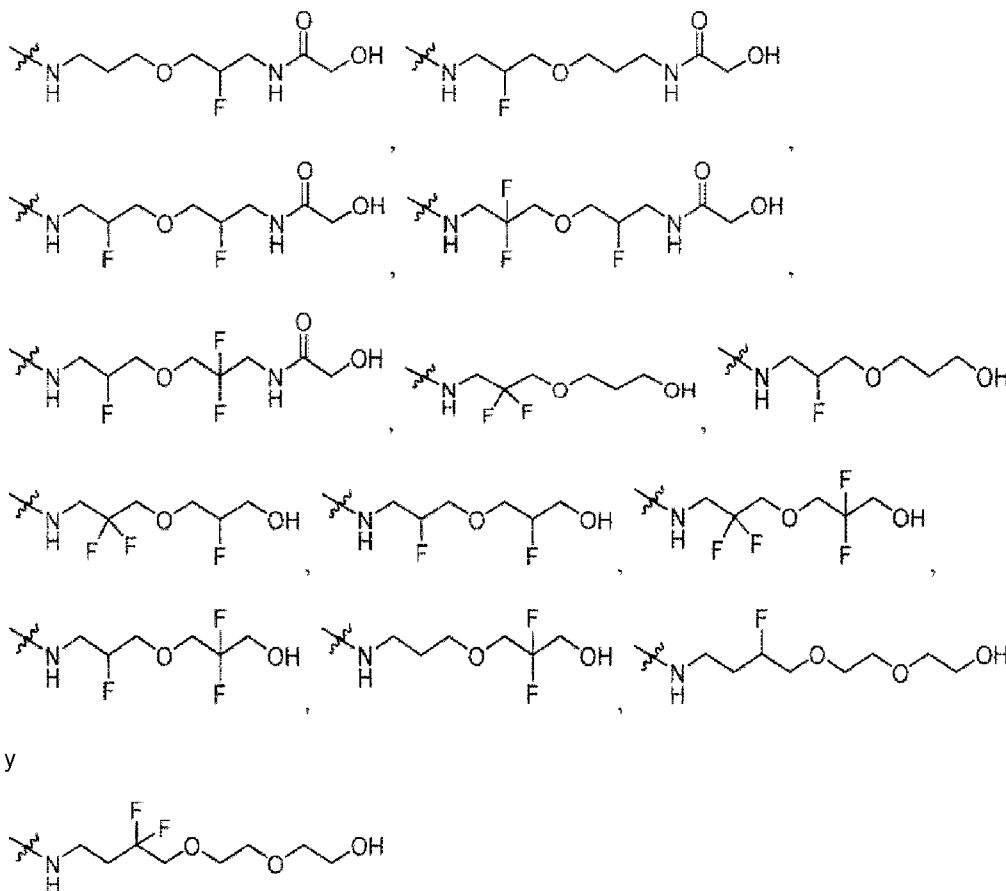
y



En ciertas realizaciones, la "Cola" puede ser una cadena lineal de 4-24 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en la cadena lineal pueden reemplazarse o sustituirse con oxígeno, nitrógeno, amida, carbono fluorado, etc., tales como los siguientes:



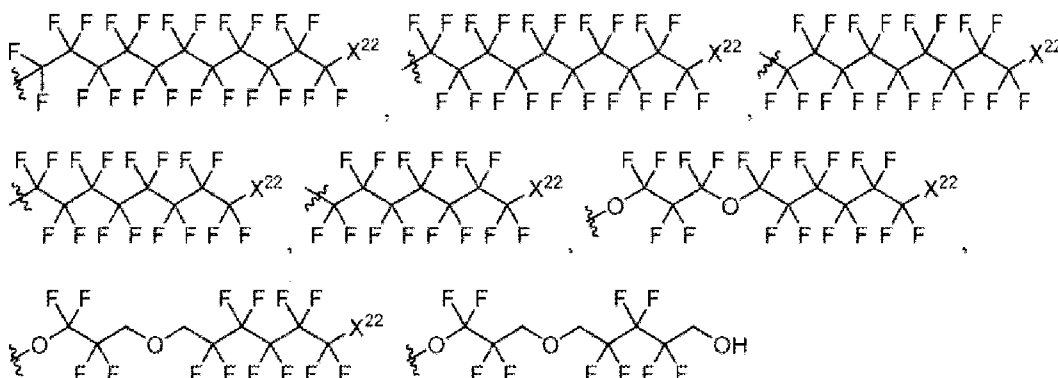


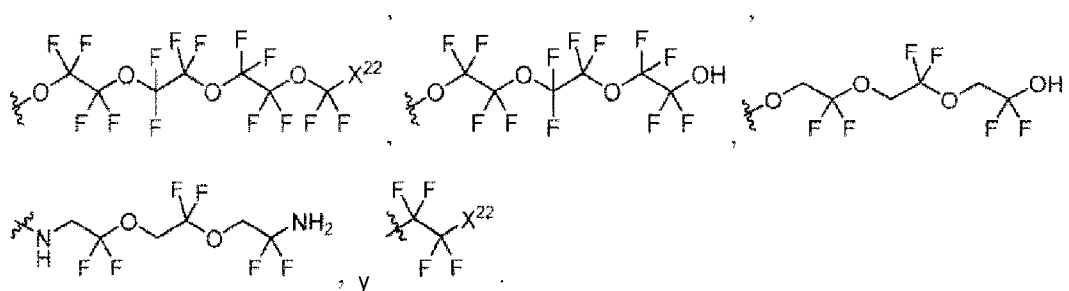


En ciertas realizaciones, la "Cola" puede ser una cadena no lineal, y puede ser, o incluir, restos cíclicos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos.

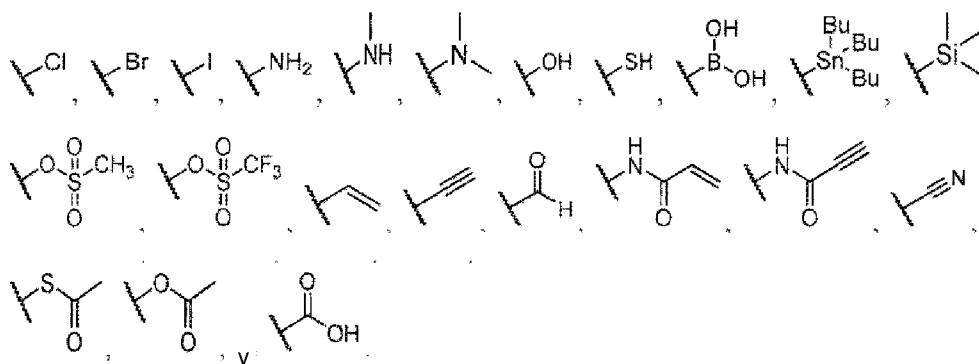
En ciertas realizaciones, la "Cola" puede incluir grupos de unidades de etilenglicol contiguos, parcialmente contiguos o no contiguos, que oscilan en tamaño desde alrededor de 1 hasta alrededor de 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 10 unidades de etilenglicol, alrededor de 2 a alrededor de 6 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 4 unidades de etilenglicol, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 6, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 unidades de etilenglicol.

En ciertas realizaciones, la "Cola" puede tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 sustituyentes de flúor. En otra realización, la "Cola" está perfluorada. En aún otra realización, la "Cola" es un poliéter parcial o totalmente fluorado. Los ejemplos no limitativos de restos de "Cola" fluorados incluyen:





5 Ejemplos representativos de X²² incluyen:



10

En ciertas realizaciones, la longitud se puede ajustar según se desee o según se considere necesario para la aplicación deseada.

15

IV. Métodos de tratamiento

Los compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1) se pueden usar en una cantidad eficaz para tratar un hospedante, incluyendo un ser humano, que lo necesite, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar cualquiera de los trastornos descritos aquí.

25

Los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento”, etc., como se usan aquí, se refieren a cualquier acción que proporcione un beneficio a un paciente para el cual se puedan administrar los presentes compuestos, incluyendo el tratamiento de cualquier estado patológico o afección que se module a través de la proteína a la que se unen los presentes compuestos. A continuación se exponen estados patológicos o afecciones ilustrativos no limitativos, incluyendo el cáncer, que se pueden tratar usando compuestos según la presente invención.

30

La expresión “estado patológico o afección”, cuando se usa en relación con un compuesto de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1), por ejemplo, se refiere a cualquier indicación terapéutica que se puede tratar disminuyendo la actividad de cereblon o una ligasa E3 que contiene cereblon, incluyendo pero sin limitarse a usos conocidos para los ligantes de cereblon talidomida, pomalidomida o lenalidomida. Ejemplos no limitativos de usos para los ligantes de cereblon son el mieloma múltiple, un trastorno hematológico tal como el síndrome mielodisplásico, cáncer, tumor, proliferación celular anormal, VIH/SIDA, VHB, VHC, hepatitis, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra hospedante, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, tuberculosis, y mielofibrosis. Otras indicaciones incluyen un trastorno mieloproliferativo o linfoproliferativo tal como linfomas de células B o T, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de Wiskott-Aldrich, o un trastorno linfoproliferativo postrasplante; un trastorno inmune, incluyendo trastornos autoinmunes tal como enfermedad de Addison, celiacía, dermatomiositis, enfermedad de Graves, tiroiditis, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, artritis, y en particular, artritis reumatoide, lupus, o diabetes tipo I; una enfermedad de disfunción cardíológica, incluyendo hipercolesterolemia; una enfermedad infecciosa, incluyendo infección viral y/o bacteriana, como se describe

50

generalmente aquí; una afección inflamatoria, incluyendo asma, úlceras pépticas crónicas, tuberculosis, artritis reumatoide, periodontitis y colitis ulcerosa.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona la administración de un compuesto de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1) a un paciente, por ejemplo un ser humano, que tiene una enfermedad infecciosa, en la que la terapia se dirige contra una proteína del agente infeccioso, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo. El estado patológico o afección puede ser una enfermedad causada por un agente microbiano u otro agente exógeno tal como un virus (como ejemplos no limitativos, VIH, VHB, VHC, VHS, VPH, VSR, CMV, Ébola, Flavivirus, Pestivirus, Rotavirus, Gripe, Coronavirus, VEB, neumonía viral, virus multirresistentes, gripe aviar, virus de ARN, virus de ADN, adenovirus, poxvirus, Picornavirus, Togavirus, Ortomixovirus, Retrovirus o Hepadnovirus), bacterias (Gram-negativas, Gram-positivas, hongos, protozoos, helmintos, gusanos, priones, parásitos, u otro microbio, o puede ser un estado patológico, que es causado por la sobreexpresión de una proteína, que conduce a un estado patológico y/o afección.

En ciertas realizaciones, la afección tratada con un compuesto de la presente invención es un trastorno relacionado con la proliferación celular anormal. La proliferación celular anormal, especialmente la hiperproliferación, puede ocurrir como resultado de una amplia variedad de factores, que incluyen mutación genética, infección, exposición a toxinas, trastornos autoinmunes, e inducción de tumores benignos o malignos.

Existen varios trastornos de la piel asociados con la hiperproliferación celular. La psoriasis, por ejemplo, es una enfermedad benigna de la piel humana, caracterizada generalmente por placas cubiertas por escamas engrosadas. La enfermedad es causada por una mayor proliferación de células epidérmicas de causa desconocida. El eccema crónico también se asocia con una hiperproliferación significativa de la epidermis. Otras enfermedades causadas por la hiperproliferación de células de la piel incluyen la dermatitis atópica, el liquen plano, las verrugas, el pénfigo vulgar, la queratosis actínica, el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas.

Otros trastornos de células hiperproliferativas incluyen trastornos de proliferación de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos autoinmunes, rechazo de injerto contra hospedante, tumores y cánceres.

Los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos incluyen trastornos angiogénicos y vasculogénicos. La proliferación de células del músculo liso durante el desarrollo de placas en el tejido vascular causa, por ejemplo, restenosis, retinopatías y aterosclerosis. Tanto la migración celular como la proliferación celular juegan un papel en la formación de lesiones ateroscleróticas.

Los trastornos fibróticos a menudo se deben a la formación anormal de una matriz extracelular. Los ejemplos de trastornos fibróticos incluyen la cirrosis hepática y los trastornos de las células proliferativas mesangiales. La cirrosis hepática se caracteriza por el aumento de los componentes de la matriz extracelular que da como resultado la formación de una cicatriz hepática. La cirrosis hepática puede provocar enfermedades tales como la cirrosis del hígado. Un aumento de la matriz extracelular que da como resultado una cicatriz hepática también puede ser causado por una infección viral tal como la hepatitis. Los lipocitos parecen desempeñar un papel importante en la cirrosis hepática.

Los trastornos mesangiales son provocados por la proliferación anormal de células mesangiales. Los trastornos de las células hiperproliferativas mesangiales incluyen diversas enfermedades renales humanas, tales como la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes de microangiopatía trombótica, el rechazo de trasplantes, y las glomerulopatías.

Otra enfermedad con un componente proliferativo es la artritis reumatoide. La artritis reumatoide generalmente se considera una enfermedad autoinmune que se piensa que está asociada con la actividad de las células T autorreactivas y que es causada por autoanticuerpos producidos contra el colágeno y la IgE.

Otros trastornos que pueden incluir un componente proliferativo celular anormal incluyen el síndrome de Bechet, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la cardiopatía isquémica, el síndrome posdiálisis, la leucemia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la vasculitis, la histiocitosis lipídica, el choque séptico, y la inflamación en general.

La hipersensibilidad cutánea de contacto y el asma son sólo dos ejemplos de respuestas inmunes que pueden estar asociadas con una morbilidad significativa. Otras incluyen dermatitis atópica, eccema, síndrome de Sjögren, incluyendo queratoconjuntivitis seca como consecuencia del síndrome de Sjögren, alopecia areata, respuestas alérgicas debido a reacciones a picaduras de artrópodos, enfermedad de Crohn, úlcera aftosa, iritis,

conjuntivitis, queratoconjuntivitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso cutáneo, esclerodermia, vaginitis, proctitis, y erupciones medicamentosas. Estas afecciones pueden provocar uno cualquiera o más de los siguientes síntomas o signos: picazón, hinchazón, enrojecimiento, ampollas, costras, ulceración, dolor, descamación, agrietamiento, pérdida de cabello, cicatrices, o supuración de líquido, que afecta la piel, los ojos o las membranas mucosas.

En la dermatitis atópica, y el eccema en general, la infiltración de leucocitos mediada inmunológicamente (en particular la infiltración de células mononucleares, linfocitos, neutrófilos, y eosinófilos) en la piel contribuye de manera importante a la patogénesis de estas enfermedades. El eccema crónico también se asocia con una hiperproliferación significativa de la epidermis. La infiltración de leucocitos mediada inmunológicamente también ocurre en otros sitios además de la piel, tales como en las vías respiratorias en el asma y en la glándula productora de lágrimas del ojo en la queratoconjuntivitis seca.

En una realización no limitativa, los compuestos de la presente invención se usan como agentes tópicos en el tratamiento de dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, psoriasis, síndrome de Sjögren, incluyendo queratoconjuntivitis seca como consecuencia del síndrome de Sjögren, alopecia areata, respuestas alérgicas debido a reacciones a picaduras de artrópodos, enfermedad de Crohn, úlcera aftosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, colitis ulcerosa, asma, asma alérgica, lupus eritematoso cutáneo, esclerodermia, vaginitis, proctitis, y erupciones medicamentosas. El nuevo método también puede ser útil para reducir la infiltración de la piel por leucocitos malignos en enfermedades tal como la micosis fungoide. Estos compuestos también se pueden usar para tratar un estado de ojo seco por deficiencia de agua (tal como la queratoconjuntivitis inmunomediada) en un paciente que lo padece, administrando el compuesto por vía tópica en el ojo.

Los estados patológicos o afecciones que se pueden tratar usando compuestos según la presente invención incluyen, por ejemplo, asma, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, diversos tipos de cáncer, ciliopatías, paladar hendido, diabetes, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad inflamatoria intestinal, retraso mental, trastorno del estado de ánimo, obesidad, error refractivo, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, celíaca, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatosis, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, fenilcetonuria, enfermedad renal poliquística 1 (PKD1) o 2 (PKD2), síndrome de Prader-Willi, enfermedad de células falciformes, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Turner.

Otros estados o afecciones patológicos que se pueden tratar con los compuestos según la presente invención incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), anorexia nerviosa, trastorno de ansiedad, aterosclerosis, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, trastorno bipolar, síndrome de la fatiga crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, enfermedad cardíaca coronaria, demencia, depresión, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del intestino irritable, lupus, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, infarto de miocardio, obesidad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, esquizofrenia, accidente cerebrovascular, tromboangitis obliterante, síndrome de Tourette, vasculitis.

Otros estados o afecciones patológicos adicionales que pueden tratarse con los compuestos según la presente invención incluyen aceruloplasminemia, acondrogénesis tipo II, acondroplasia, acrocefalia, enfermedad de Gaucher tipo 2, porfiria intermitente aguda, enfermedad de Canavan, poliposis adenomatosa de coli, deficiencia de ALA deshidratasa, deficiencia de adenilosuccinato liasa, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria de ALA-D, deficiencia de ALA deshidratasa, alcaptonuria, enfermedad de Alexander, ocronosis alcaptonúrica, deficiencia de alfa 1-antitripsina, inhibidor de alfa-1 proteinasa, enfisema, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Alström, enfermedad de Alexander, amelogénesis imperfecta, deficiencia de ALA deshidratasa, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidad a andrógenos, anemia angioqueratoma corporal difuso, angiomas de la retina (Enfermedad de von Hippel-Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), síndrome de Stickler, artrocalasia múltiple congénita (síndrome de Ehlers-Danlos, tipo artrocalasia), ataxia telangiectasia, síndrome de Rett, hipertensión pulmonar primaria, enfermedad de Sandhoff, neurofibromatosis tipo II, síndrome de cutis gyrata de Beare-Stevenson, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Benjamin, beta-talasemia, neurofibromatosis acústica bilateral (neurofibromatosis tipo II), trombofilia del factor V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmentaria), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, síndrome de Bonneville-Ullrich (síndrome de Turner), enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa), enfermedad priónica, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, enfermedad de los huesos frágiles (osteogénesis imperfecta), síndrome de pulgar ancho-hallux (síndrome de Rubinstein-Taybi), diabetes bronceada/diabetes bronceada Cirrosis (hemocromatosis), atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiencia de lipoproteína lipasa), enfermedad granulomatosa crónica (EGC), displasia campomélica, deficiencia de biotinidasa, miocardiopatía (síndrome de Noonan), maullido de gato, ausencia congénita de los conductos deferentes (CAVD), síndrome cardiorfacial de Caylor (CBAVD), porfiria eritropoyética congénita (CEP), fibrosis quística, hipotiroidismo congénito, síndrome de condrodistrofia (acondroplasia), displasia otoespondilomegaepifisaria, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers-Danlos, displasia tanatofórica, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne (poliposis adenomatosa

familiar), porfiria eritropoyética congénita, cardiopatía congénita, metahemoglobinemia/metahemoglobinemia congénita, acondroplasia, anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, enfermedad del tejido conjuntivo, síndrome de anomalía facial conotruncal, anemia de Cooley (beta-talasemia), enfermedad por almacenamiento de cobre (enfermedad de Wilson), enfermedad del transporte de cobre (enfermedad de Menkes), coproporfiria hereditaria, síndrome de Cowden, disartrosis craneofacial (síndrome de Crouzon), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad priónica), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotónica), síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, hiperoxaluria primaria, displasia espondiloepimetáfisaria (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipos Duchenne y Becker (DBMD), síndrome de Usher, enfermedades nerviosas degenerativas, incluyendo el síndrome de De Grouchy y el síndrome de Dejerine-Sottas, discapacidades del desarrollo, atrofia muscular espinal distal, tipo V, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, esclerosis difusa de cuerpos globoides (Enfermedad de Krabbe), síndrome de Di George, deficiencia del receptor de dihidrotestosterona, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Down, enanismo, protoporfiria eritropoyética, deficiencia de 5-aminolevulinato sintetasa eritroide, porfiria eritropoyética, protoporfiria eritropoyética, uroporfiria eritropoyética, ataxia de Friedreich-poliserositis paroxística familiar, porfiria espásmica tardía, neuropatía sensible a la presión familiar, hipertensión pulmonar primaria (HPP), enfermedad fibroquística del páncreas, síndrome del cromosoma X frágil, galactosemia, trastornos cerebrales genéticos, hepatitis de células gigantes (hemocromatosis neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elástico), enfermedad de Gunther (porfiria eritropoyética congénita), hemocromatosis, síndrome de Hallgren, anemia de células falciformes, hemofilia, porfiria hepatoeritropoyética (HEP), enfermedad de Hippel-Lindau (enfermedad de von Hippel-Lindau), enfermedad de Huntington, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria), hiperandrogenismo, hipocondroplasia, anemia hipocrómica, trastornos del sistema inmune, incluyendo la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, enfermedades renales, incluyendo hiperoxaluria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demencia lacunar, acondrogénesis de Langer-Saldino, ataxia telangiectasia, síndrome de Lynch, deficiencia de lisil hidroxilasa, enfermedad de Machado-Joseph, trastornos metabólicos, incluyendo displasia de Kniest, síndrome de Marfan, trastornos del movimiento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrosis quística, síndrome de Muenke, neurofibromatosis múltiple, síndrome de Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), enfermedad de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad renal poliquística, displasia fibrosa poliostótica (síndrome de McCune-Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatosis, síndrome de hiperuricemia primaria (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensión pulmonar primaria, demencia degenerativa senil primaria, enfermedad priónica, progeria (síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford), corea progresiva, enfermedad hereditaria crónica (enfermedad de Huntington), atrofia muscular progresiva, atrofia muscular espinal, acidemia propiónica, protoporfiria, distrofia miotónica proximal, hipertensión arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elástico), Rb (retinoblastoma), enfermedad de Recklinghausen (neurofibromatosis tipo I), poliserositis recurrente, trastornos de la retina, retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia grave con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de sarcoma, mama, leucemia y glándula suprarrenal (SBLA), esclerosis tuberosa (esclerosis tuberosa), SDAT, SED congénita (displasia espondiloepifisaria congénita), SED Strudwick (displasia espondiloepimetáfisaria, tipo Strudwick), SEDc (displasia espondiloepifisaria congénita), SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetáfisaria, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, trastornos de la pigmentación de la piel, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética sudafricana (porfiria variegata), parálisis espástica hereditaria ascendente de inicio infantil, trastornos del habla y de la comunicación, esfingolipidosis, enfermedad de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelosa, síndrome de Stickler, accidente cerebrovascular, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, deficiencia de tetrahidrobiopterina, beta-talasemia, enfermedad de la tiroides, neuropatía tomaculosa (neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por presión), síndrome de Treacher Collins, síndrome de Triple X (síndrome de triple X), trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía X, síndrome de VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau), deterioro visual y ceguera (síndrome de Alström), enfermedad de Vrolik, síndrome de Waardenburg, síndrome de Warburg Sjo Fledelius, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wolf-Hirschhorn, enfermedad periódica de Wolff, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, y xerodermia pigmentosa, entre otros.

El término "neoplasia" o "cáncer" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para referirse al proceso patológico que da como resulta la formación y crecimiento de una neoplasia cancerosa o maligna, es decir, tejido anormal que crece por proliferación celular, a menudo más rápidamente de lo normal, y continúa creciendo después de que cesan los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento. Las neoplasias malignas muestran una falta parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, y la mayoría invade los tejidos circundantes, hacen metástasis en varios sitios, y es probable que recurran después de un intento de extirpación, y causan la muerte del paciente a menos que se traten adecuadamente. Como se usa aquí, el término neoplasia se usa para describir todos los estados de enfermedad cancerosos, y abarca o engloba el proceso patológico asociado con tumores malignos hematógenos, ascíticos y sólidos. Los cánceres ejemplares que pueden tratarse con los presentes compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente anticanceroso adicional, incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares y carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata y estómago; leucemias; linfomas

benignos y malignos, particularmente linfoma de Burkitt y linfoma no de Hodgkin; melanomas benignos y malignos; enfermedades mieloproliferativas; sarcomas, incluyendo sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, glioblastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, meduloblastomas, tumores de células pineales, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas y schwannomas; cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma; carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, y teratocarcinomas. Los cánceres adicionales que se pueden tratar usando compuestos según la presente invención incluyen, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda de linaje T (LLA-T), linfoma linfoblástico de linaje T (LL-T), linfoma de células T periféricas, leucemia de células T adultas, LLA pre-B, linfomas pre-B, linfoma de células B grandes, linfoma de Burkitt, LLA de células B, LLA positiva para el cromosoma Filadelfia, y CML positiva para el cromosoma Filadelfia.

Cánceres adicionales que pueden ser tratados usando los compuestos descritos según la presente invención incluyen, por ejemplo, leucemia granulocítica aguda, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), adenocarcinoma, adenosarcoma, cáncer suprarrenal, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, astrocitoma anaplásico, angiosarcoma, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de células basales, linfoma de células B, cáncer de los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de médula ósea, cáncer de intestino, cáncer de cerebro, glioma del tronco encefálico, cáncer de mama, cáncer de mama triple (estrógeno, progesterona y HER-2) negativo, cáncer de mama doble negativo (dos de estrógeno, progesterona y HER-2 son negativos), simple negativo (uno de estrógeno, progesterona y HER-2 es negativo), cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno, cáncer de mama negativo para HER2, cáncer de mama negativo para el receptor de estrógeno, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama luminal A, cáncer de mama luminal B, cáncer de mama Her2-negativo, cáncer de mama HER2-positivo o negativo, cáncer de mama negativo para el receptor de progesterona, cáncer de mama positivo para el receptor de progesterona, cáncer de mama recurrente, tumores carcinoide, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, condrosarcoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo, melanoma cutáneo, astrocitoma difuso, carcinoma ductal in situ (CDIS), cáncer de endometrio, ependimoma, sarcoma epiteliode, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, cáncer de trompa de Falopio, fibrosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, cáncer carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), glioblastoma tumoral de células germinales multiforme (GBM), glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, hemangioendotelioma, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, carcinoma ductal infiltrante (IDC), carcinoma lobulillar infiltrante (ILC), cáncer de mama inflamatorio (IBC), cáncer intestinal, cáncer de conducto biliar intrahepático, cáncer de mama invasivo/infiltrante, cáncer de células de los islotes, cáncer de mandíbula, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leiomiomasarcoma, metástasis leptomeníngeas, leucemia, cáncer de labio, liposarcoma, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar in situ, astrocitoma de bajo grado, cáncer de pulmón, cáncer de ganglio linfático, linfoma, cáncer de mama masculino, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, carcinoma de células de Merkel, condrosarcoma mesenquimatoso, mesotelioma mesenquimatoso, cáncer de mama metastásico, melanoma metastásico, cáncer de cuello escamoso metastásico, gliomas mixtos, teratoma monodérmico, cáncer de boca, carcinoma mucinoso, melanoma de la mucosa, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, cáncer de cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, cáncer de cuello, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos (NET), linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), cáncer de células de avena, cáncer ocular, melanoma ocular, oligodendroglioma, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer orofaríngeo, sarcoma osteogénico, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, carcinoma peritoneal primario de ovario, tumor del estroma del cordón sexual de ovario, enfermedad de Paget, cáncer de páncreas, carcinoma papilar, cáncer de seno paranasal, cáncer de paratiroides, cáncer pélvico, cáncer de pene, cáncer de nervios periféricos, cáncer peritoneal, cáncer de faringe, feocromocitoma, astrocitoma pilocítico, tumor de la región pineal, pineoblastoma, cáncer de la glándula pituitaria, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de pelvis renal, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivares, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma óseo, sarcoma, cáncer de senos nasales, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer de intestino delgado, cáncer de columna vertebral, cáncer de columna vertebral, cáncer de médula espinal, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma/carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de lengua, cáncer de amígdalas, cáncer de células transicionales, cáncer de trompas, carcinoma tubular, cáncer no diagnosticado, cáncer ureteral, cáncer uretral, adenocarcinoma uterino, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, leucemia linfoblástica aguda de linaje de células T (T-ALL), linfoma linfoblástico de linaje de células T (T-LL), linfoma periférico de células T, leucemia de células T en adultos, LLA pre-B, linfomas pre-B, linfoma de células B grandes, linfoma de Burkitt, LLA de células B, LLA positiva al cromosoma Philadelphia, LMC positiva al cromosoma Philadelphia, leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia promielocítica aguda (un subtipo de LMA), leucemia linfocítica granular grande, leucemia crónica de células T en adultos, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular; linfoma de tejido linfático asociado a las mucosas (MALT), linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma nodal de células B de la zona marginal (NMZL); linfoma

esplénico de la zona marginal (SMZL); linfoma intravascular de células B grandes; linfoma de derrame primario; o granulomatosis linfomatoide; leucemia prolinfocítica de células B; linfoma/leucemia esplénica, no clasificable, linfoma difuso de pulpa roja esplénico de células B pequeñas; linfoma linfoplasmocítico; enfermedades de cadena pesada, por ejemplo, enfermedad de cadena pesada alfa, enfermedad de cadena pesada gamma, enfermedad de cadena pesada Mu, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma solitario de hueso; plasmocitoma extraóseo; linfoma primario del centro del folículo cutáneo, linfoma de células B grandes rico en células T/histocitos, DLBCL asociado con inflamación crónica; virus de Epstein-Barr (VEB)+ DLBCL de ancianos; linfoma mediastínico primario de células B grandes (tímico), DLBCL cutáneo primario, tipo pierna, linfoma de células B grandes ALK+, linfoma plasmablastico; linfoma de células B grandes que surge en multicéntrico asociado a HHV8, enfermedad de Castleman; linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células B grandes, o linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Hodgkin clásico.

En una realización, el cáncer es un carcinoma de línea media NUT.

En una realización, el cáncer es un carcinoma adenoide quístico.

La expresión “agente bioactivo” se usa para describir un agente, distinto de un compuesto según la presente invención, que se usa en combinación con los presentes compuestos como un agente con actividad biológica para ayudar a efectuar una terapia, inhibición y/o prevención/profilaxis prevista para la cual se usan los presentes compuestos. Los agentes bioactivos preferidos para uso aquí incluyen aquellos agentes que tienen actividad farmacológica similar a aquella para la que se usan o administran los presentes compuestos, e incluyen, por ejemplo, agentes anticancerígenos, agentes antivirales, incluyendo especialmente agentes anti-VIH y agentes anti-VHC, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, etc.

V. Terapia combinada

Los compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1) se pueden usar en una cantidad eficaz solos o en combinación para tratar un hospedante, tal como un ser humano, con un trastorno como se describe aquí.

Los compuestos descritos aquí se pueden usar en una cantidad eficaz solos o en combinación con otro compuesto de la presente invención u otro agente bioactivo para tratar a un hospedante tal como un ser humano con un trastorno como se describe aquí.

La expresión “agente bioactivo” se usa para describir un agente, distinto del compuesto seleccionado según la presente invención, que se puede usar en combinación o alternancia con un compuesto de la presente invención para lograr un resultado deseado de terapia. En una realización, el compuesto de la presente invención y el agente bioactivo se administran de manera que sean activos in vivo durante períodos de tiempo superpuestos, por ejemplo tengan C_{max}, T_{max}, AUC u otro parámetro farmacocinético superpuestos en el período de tiempo. En otra realización, el compuesto de la presente invención y el agente bioactivo se administran a un hospedante que lo necesita y que no tiene parámetros farmacocinéticos superpuestos, sin embargo, uno tiene un impacto terapéutico en la eficacia terapéutica del otro.

En un aspecto de esta realización, el agente bioactivo es un modulador inmune, que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de puntos de control, que incluye, como ejemplos no limitativos, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG-3, un inhibidor de TIM-3, inhibidores del supresor de Ig del dominio V de la activación de células T (VISTA), una molécula pequeña, un péptido, un nucleótido, u otro inhibidor. En ciertos aspectos, el modulador inmunitario es un anticuerpo, tal como un anticuerpo monoclonal.

VI. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1), como se describe aquí, se pueden administrar como el producto químico puro, pero más típicamente se administran como una composición farmacéutica, que incluye una cantidad eficaz para un hospedante, típicamente un ser humano, que necesita de tal tratamiento para cualquiera de los trastornos descritos aquí. En consecuencia, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una

cantidad eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para cualquiera de los usos descritos aquí. La composición farmacéutica puede contener el compuesto o sal como el único agente activo, o, en una realización alternativa, el compuesto y al menos un agente activo adicional.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación que contiene de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, o de alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg del compuesto activo, y opcionalmente de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, o de alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg de un agente activo adicional en una forma de dosificación unitaria. Los ejemplos son formas de dosificación con al menos 0,1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, o 750 mg de compuesto activo, o su sal. La composición farmacéutica también puede incluir una relación molar del compuesto activo y un agente activo adicional. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener una relación molar de alrededor de 0,5:1, alrededor de 1:1, alrededor de 2:1, alrededor de 3:1 o de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 4:1 de un agente antiinflamatorio o inmunosupresor. Los compuestos descritos aquí se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización, sublingual, mediante implante, incluyendo el implante ocular, transdérmica, mediante administración bucal, rectal, como una disolución oftálmica, inyección, incluyendo inyección ocular, intravenosa, intraaórtica, intracraneal, subdérmica, intraperitoneal, subcutánea, transnasal, sublingual o rectal o por otros medios, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Para administración ocular, el compuesto se puede administrar, según se desee, por ejemplo, mediante inyecciones intravítreas, intraestromales, intracamerales, subtenonianas, subretinales, retrobulbares, peribulbares, supracorodiales, conjuntivales, subconjuntivales, epiesclerales, perioculares, transesclerales, retrobulbares, yuxtaesclerales posteriores, circuncorneales, o en el conducto lagrimal, o a través de una barrera de moco, mucina, o mucosal, en forma de liberación inmediata o controlada o mediante un dispositivo ocular.

La composición farmacéutica puede formularse como cualquier forma farmacéuticamente útil, por ejemplo como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una disolución inyectable o de infusión, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico, un parche subcutáneo, un polvo seco, una formulación para inhalación, en un dispositivo médico, un supositorio, una formulación bucal o sublingual, una formulación parenteral, o una disolución oftálmica. Algunas formas de dosificación, tales como comprimidos y cápsulas, se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

Los vehículos incluyen excipientes y diluyentes y deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para su administración al paciente que se está tratando. El vehículo puede ser inerte, o puede poseer beneficios farmacéuticos propios. La cantidad de vehículo empleada junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto.

Las clases de vehículos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes amortiguadores, agentes colorantes, diluyentes, disgregantes, emulsionantes, saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivo, agentes de formación de comprimidos, y agentes humectantes. Algunos vehículos pueden figurar en más de una clase; por ejemplo, el aceite vegetal se puede usar como lubricante en algunas formulaciones y como diluyente en otras. Los vehículos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, y aceites vegetales. Se pueden incluir agentes activos opcionales en una composición farmacéutica, que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto descrito de la presente invención.

Las composiciones/combinaciones farmacéuticas se pueden formular para administración oral. Estas composiciones pueden contener cualquier cantidad de compuesto activo que logre el resultado deseado, por ejemplo entre 0,1 y 99 % en peso (% en peso) del compuesto, y normalmente al menos alrededor de 5 % en peso del compuesto. Algunas realizaciones contienen de alrededor de 25 % en peso a alrededor de 50 % en peso, o de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 75 % en peso del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal típicamente se presentan como supositorios de dosis unitaria. Estos se pueden preparar mezclando el compuesto activo con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y después dando forma a la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel toman preferiblemente la forma de ungüento, crema, loción, pasta, gel, espray, aerosol, o aceite. Los vehículos que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica también se pueden administrar mediante

iontoforesis (véase, por ejemplo, Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)), y normalmente toman la forma de una disolución acuosa opcionalmente amortiguada del compuesto activo. En una realización, se proporcionan parches o dispositivos de microagujas para administrar fármacos a través o dentro del tejido biológico, particularmente la piel. Los parches o dispositivos de microagujas permiten la administración de fármacos a velocidades clínicamente relevantes a través o dentro de la piel u otras barreras tisulares, con un daño, dolor o irritación mínimos o nulos en el tejido.

Las formulaciones adecuadas para administración a los pulmones se pueden administrar mediante una amplia gama de inhaladores de polvo seco (DPI) de dosis única o múltiple, accionados por respiración pasiva o por potencia activa. Los dispositivos más comúnmente usados para la administración respiratoria incluyen nebulizadores, inhaladores de dosis medida, e inhaladores de polvo seco. Hay varios tipos de nebulizadores disponibles, incluyendo nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos, y nebulizadores de malla vibratoria. La selección de un dispositivo de administración pulmonar adecuado depende de parámetros tales como la naturaleza del fármaco y su formulación, el sitio de acción, y la fisiopatología del pulmón.

Los compuestos descritos aquí y las sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, disoluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones inyectables.

Los compuestos descritos aquí y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, los ácidos esteáricos o sus sales, y similares, se pueden usar, por ejemplo, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, y cápsulas de gelatina duras. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, en el caso de cápsulas de gelatina blandas normalmente no se requieren vehículos. Los vehículos adecuados para la producción de disoluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal, y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como conservantes, solubilizantes, estabilizadores, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes enmascaradores, o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias con valor terapéutico.

La presente invención también proporciona medicamentos que contienen un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte, así como un procedimiento para su producción, que comprende llevar uno o más compuestos de Fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más otras sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, deberá adaptarse a las necesidades individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosis para adultos puede variar desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de Fórmula general XIV o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria se puede administrar en dosis única o en dosis divididas, y, además, también se puede superar el límite superior cuando se considere indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla, sino que sirven simplemente como representación de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 1-500 mg, particularmente 1-100 mg, de un compuesto de Fórmula XIV. Ejemplos de composiciones según la invención son:

Ejemplo A

Los comprimidos de la siguiente composición se fabrican de la forma habitual:

Tabla 1: posible composición de los comprimidos

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de Fórmula XIV	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezcle los ingredientes 1, 2, 3 y 4, y granule con agua purificada.
2. Seque los gránulos a 50 °C.
3. Pase los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añada el ingrediente 5 y mezcle durante tres minutos; comprima en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

Tabla 2: posible composición de los ingredientes de la cápsula

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de Fórmula XIV	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Mezcle los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Añada los ingredientes 4 y 5 y mezcle durante 3 minutos.
3. Introduzca en una cápsula adecuada.

El compuesto de Fórmula XIV, lactosa y almidón de maíz, se mezclan primero en una mezcladora y después en una máquina trituradora. La mezcla se devuelve a la mezcladora, se le añade el talco, y se mezcla bien. La mezcla se introduce a máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo cápsulas de gelatina duras.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blandas con la siguiente composición:

Tabla 3: posible composición de los ingredientes de las cápsulas de gelatina blandas

ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de Fórmula XIV	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

Tabla 4: posible composición de cápsulas de gelatina blandas

ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)

Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Procedimiento de fabricación

- 5 El compuesto de Fórmula XIV se disuelve en una disolución tibia de los demás ingredientes, y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina blandas de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blandas rellenas se tratan según los procedimientos habituales.

Ejemplo C

- 10 Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

Tabla 5: posible composición de los supositorios

ingrediente	mg/supositorio
Compuesto de Fórmula XIV	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

- 15 Procedimiento de fabricación

- La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla bien, y se enfría hasta 45 °C. A continuación, se le añade el compuesto de Fórmula XIV finamente pulverizado, y se agita hasta que se haya dispersado por completo. La mezcla se vierte en moldes de supositorios de tamaño adecuado, se deja enfriar; los supositorios se retiran entonces de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o papel de aluminio.

Ejemplo D

- 25 Se fabrican disoluciones inyectables de la siguiente composición:

Tabla 6: posible composición de las disoluciones para inyección

ingrediente	mg/disolución inyectable.
Compuesto de Fórmula XIV	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para disoluciones de inyección	hasta 1,0 ml

- 30 Procedimiento de fabricación

- El compuesto de Fórmula XIV se disuelve en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta hasta 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta hasta 1,0 ml añadiendo la cantidad residual de agua. La disolución se filtra, se introduce en viales usando un sobrenadante adecuado, y se esteriliza.

Ejemplo E

Se fabrican sobres con la siguiente composición:

- 40 Tabla 7: posible composición de bolsitas

ingrediente	mg/bolsita
Compuesto de Fórmula XIV	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa sódica	14
Polivinilpirrolidona K 30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

Procedimiento de fabricación

El compuesto de Fórmula XIV se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos aromatizantes, y se introduce en bolsitas.

5 VII. Uso de compuestos

Los compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1),
10 Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1) de la presente invención se unen a la proteína ligasa E3 ubicuamente expresada cereblon (CRBN) y alteran la especificidad del sustrato del complejo ligasa de ubiquitina E3 CRBN, lo que da
15 como resultado la ruptura de las proteínas intrínsecas aguas abajo. Los presentes compuestos son así útiles para el tratamiento o profilaxis de diversos cánceres.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1),
20 Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1), como se describe aquí, para uso como sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV,
25 Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1), como se define aquí, para uso en el tratamiento o profilaxis del cáncer.
30

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV,
35 Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1), como se define aquí, para el tratamiento o profilaxis del cáncer.
40

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir el cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV,
45 Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1), como se define aquí, a un sujeto.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV,
50 Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1), Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1), como se define aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del cáncer.
55

Los compuestos de Fórmula I, Fórmulas II-a a II-k, Fórmula III, Fórmulas IV-a a IV-j, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmulas VII-a a VII-e, Fórmulas VIII-a a VIII-i, Fórmulas IX-a a IX-j, Fórmulas X-a a X-i, Fórmulas XI-a a XI-i, Fórmula XII, Fórmulas XIII-a a XIII-i, Fórmula XIV, Fórmula I(1), Fórmulas II(1)-a a II(1)-k, Fórmula III(1),
60 Fórmulas IV(1)-a a IV(1)-j, Fórmula V(1), Fórmula VI(1), Fórmulas VII(1)-a a VII(1)-e, Fórmulas VIII(1)-a a VIII(1)-i, Fórmulas IX(1)-a a IX(1)-j, Fórmulas X(1)-a a X(1)-i, Fórmulas XI(1)-a a XI(1)-i, Fórmula XII(1), Fórmulas XIII(1)-a a XIII(1)-i, o Fórmula XIV(1) también se pueden usar para preparar compuestos degradadores bifuncionales al unirlos a un resto dirigido contra proteínas que se une a una proteína diana o a un polipéptido diana, en analogía
65 con los compuestos bifuncionales que se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO2013020557,

WO2013063560, WO 2013106643, WO2015160845, WO2016011906, WO2016105518, WO2017007612, WO2017024318, y WO2017117473.

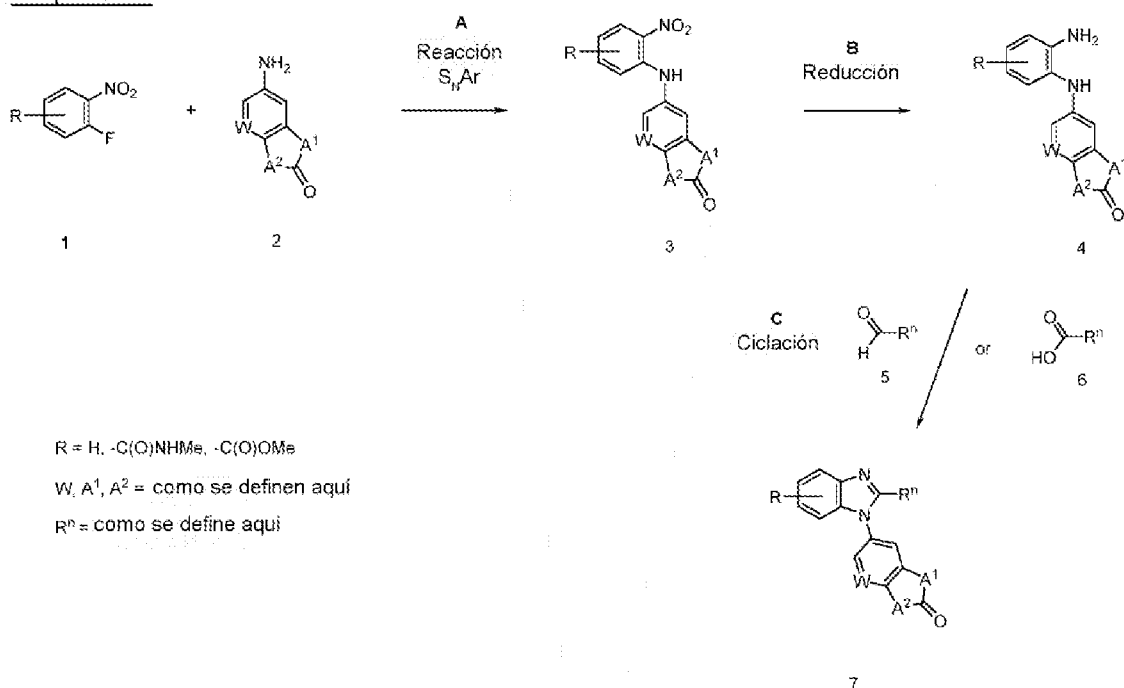
VIII. Síntesis general y procedimientos de fabricación

Los compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. En un ejemplo no limitativo, los compuestos descritos se pueden obtener mediante los esquemas proporcionados a continuación.

La preparación de compuestos de la presente invención se puede llevar a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1-3 y en la descripción de 27 ejemplos específicos. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado aquí anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Con más detalle, los compuestos descritos aquí se pueden fabricar mediante los métodos que se indican a continuación, mediante los métodos que se indican en los ejemplos, o mediante métodos análogos. Un experto en la técnica conoce las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de reacción individuales. La secuencia de reacción no se limita a la que se muestra en los esquemas 1-3; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su respectiva reactividad, la secuencia de etapas de reacción se puede alterar libremente. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante métodos análogos a los métodos que se dan a continuación, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

Esquema 1



Etapa A: El compuesto de nitro-amino-areno 3 se puede obtener por reacción de sustitución nucleófila aromática (SNAr) entre un 1,2-fluoro-nitro-areno 1 y un compuesto de amina aromática 2.

Ejemplos de 1,2-fluoro-nitro-arenos adecuados 1 incluyen, pero no se limitan a, 1-fluoro-2-nitrobenzoceno (CAS 1493-27-2), 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzoceno (CAS 475216-25-2) y 4-fluoro-3-nitro-benzoato de metilo (CAS 185629-31-6).

Ejemplos de compuestos de amina aromática adecuados 2 incluyen, pero no se limitan a, 6-amino-3H-1,3-benzoxazol-2-ona (CAS 22876-17-1), 6-amino-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (CAS 56354-98-4), 5-aminoindolin-2-ona (CAS 20876-36-2), 5-amino-3,3-difluoro-indolin-2-ona (CAS 813424-17-8), 6-aminoindolin-2-ona (CAS 150544-04-0) y 5-amino-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona (CAS 869371-00-6).

La reacción de SNAr se lleva a cabo en presencia de una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina o N-metilmorfolina en un disolvente orgánico aprótico polar, tal como N-metil-2-pirrolidinona o N,N-dimetilformamida a temperaturas elevadas. Las condiciones preferidas son N,N-diisopropiletilamina en N-metil-2-pirrolidinona a 120 °C durante 3 horas.

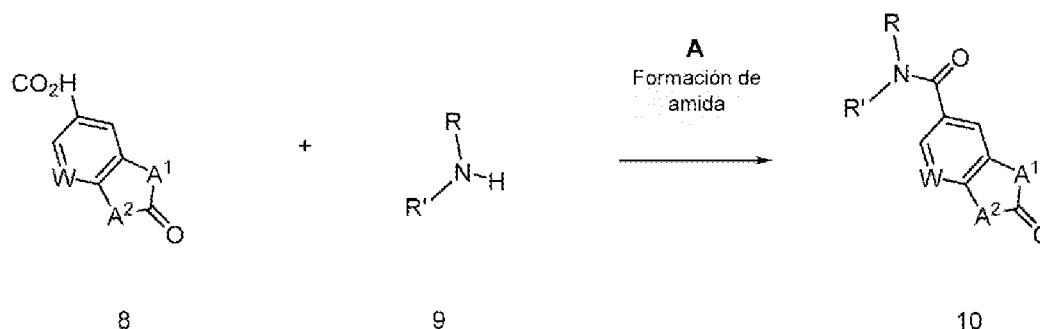
Etapa B: La reducción del compuesto de nitro-amino-areno 3 a diamino-areno 4 se puede efectuar por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada en presencia de un catalizador tal como PtO₂, Pd-C, o níquel Raney, en disolventes polares tales como MeOH, EtOH, dioxano, THF, o mezclas de los mismos.

Las condiciones preferidas son 1 atm de hidrógeno en presencia de 10 % de paladio sobre carbón en una mezcla de metanol y THF a temperatura ambiente durante 12 horas.

Etapa C: El benzimidazol 7 se puede obtener mediante ciclación del diaminoareno 4 con un aldehído 5 en presencia de metabisulfito de sodio. La reacción de ciclación se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico polar tal como N-metil-2-pirrolidinona o N,N-dimetilformamida a temperaturas elevadas. Las condiciones preferidas son N,N-dimetilformamida a 120 °C durante 1 hora.

El benzimidazol 7 también se puede obtener por ciclación del diamino-areno 4 con un ácido carboxílico 6 en presencia de otro ácido. La reacción de ciclación se lleva a cabo en una disolución acuosa de un ácido fuerte tal como HCl o H₂SO₄. Las condiciones preferidas son HCl 6 M ac. a 120 °C durante 12 horas.

Esquema 2



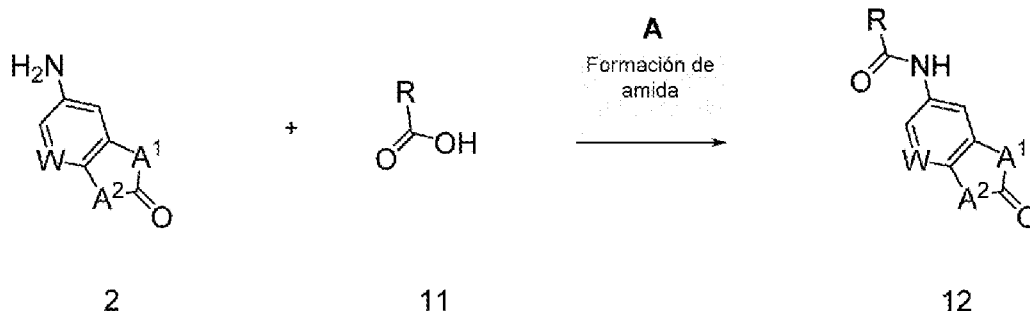
R, R' = H, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo o un heteroarilo, como se define aquí

W, A1, A2 = como se describen aquí

Etapa A: La formación de enlaces de amida se puede lograr mediante una reacción de acoplamiento entre un ácido carboxílico adecuado 8 y una amina primaria o secundaria 9 en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, o disolvente orgánico no prótico polar tal como N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas durante 2-18 horas.

Ejemplos de ácidos carboxílicos adecuados 8 incluyen, pero no se limitan a, ácido 2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-carboxílico (CAS 54903-16-1), ácido 2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (CAS 99615-68-6), ácido 2-oxoindolin-5-carboxílico (CAS 102359-00-2), ácido 2-oxo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxílico (CAS 1555998-02-1) y ácido 2-oxo-1,3-dihidropirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (CAS 1260665-66-4).

Las condiciones preferidas son HATU con N,N-diisopropiletilamina N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante 4 horas.

Esquema 3

R = como se define aquí

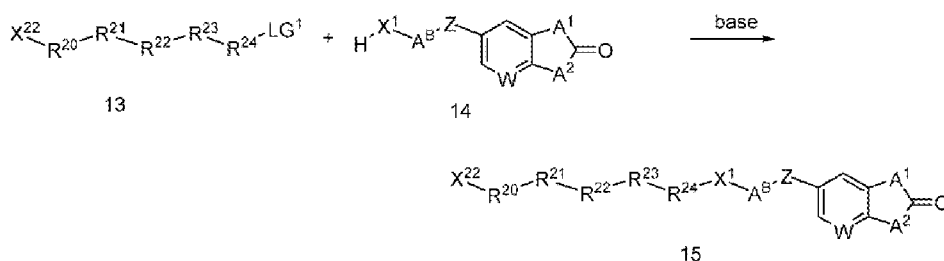
5 W, A1, A2 = como se describen aquí

Etapa A: La formación de enlaces de amida se puede lograr mediante una reacción de acoplamiento entre una amina adecuada 2 y un ácido carboxílico adecuado 11 en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, o disolvente orgánico no prótico polar tal como N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas durante 2-18 horas.

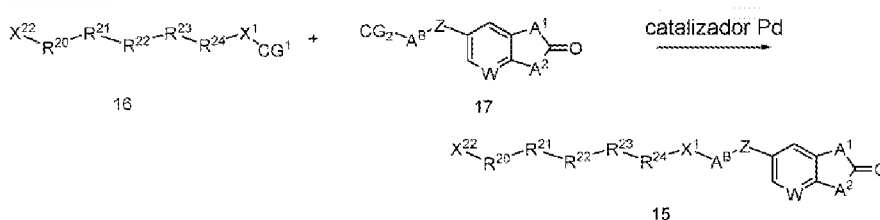
Alternativamente, la formación de enlaces de amida se puede lograr mediante una reacción de acoplamiento entre una amina adecuada 2 y un ácido carboxílico 11 en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DMTMM en disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol a temperatura ambiente durante 1-4 horas.

Ejemplos de compuestos de amina aromática adecuados 2 incluyen, pero no se limitan a, 6-amino-3H-1,3-benzoxazol-2-ona (CAS 22876-17-1), 6-amino-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (CAS 56354-98-4), 5-aminoindolin-2-ona (CAS 20876-36-2), 5-amino-3,3-difluoro-indolin-2-ona (CAS 813424-17-8), 6-aminoindolin-2-ona (CAS 150544-04-0) y 5-amino-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona (CAS 869371-00-6).

Las condiciones preferidas son DMTMM en metanol a temperatura ambiente durante 4 horas.

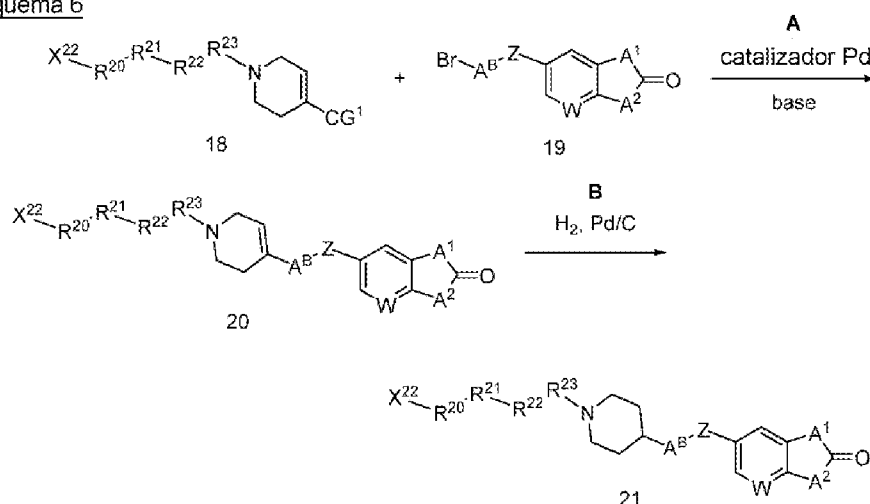
Esquema 4

Un compuesto de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 4 acoplando un intermedio 14 (en el que X1 es NR34, O, o S) con un intermedio 13 en el que LG1 es un grupo saliente apropiado como entendería un experto en la técnica, por ejemplo un halógeno (por ejemplo, Cl, Br o I) o un sulfonato (por ejemplo -O(SO2)CH3, -O(SO2)CF3, o -O(SO2)(4-metilfenilo), en presencia de una base apropiada (por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato sódico o hidruro sódico, o una base orgánica tal como trietilamina, DIPEA o DBU) en un disolvente orgánico (por ejemplo diclorometano, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido) a temperatura ambiente durante 1-24 horas.

Esquema 5

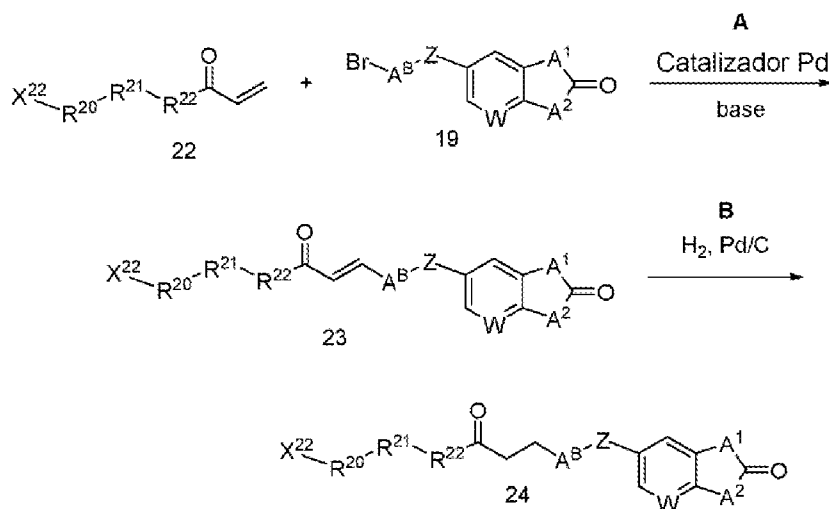
Un compuesto de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 5 acoplando un intermedio 16 con un grupo CG1 con un intermedio 17 con un grupo CG2 en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, o un catalizador similar al que seleccionaría apropiadamente un experto en la técnica) en un disolvente orgánico a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo del disolvente orgánico) durante 1-48 horas. En algunas realizaciones en las que X¹ es NR₃₄, O, o S, CG1 es H y CG2 se puede seleccionar de -B(OH)₂, -Zn(halógeno), o Sn(alquilo)₃. En algunas realizaciones, en las que X¹ es CH₂, CHR₃₄, o C(R₃₄)₂, CG1 se selecciona de un halógeno o sulfonato y CG2 se puede seleccionar de -B(OH)₂, -Zn(halógeno), o Sn(alquilo)₃. En otras realizaciones, en las que X¹ es CH₂, CHR₃₄, o C(R₃₄)₂, CG1 se puede seleccionar de -B(OH)₂, -Zn(halógeno), o Sn(alquilo)₃, y CG2 se puede seleccionar de halógeno o sulfonato.

Esquema 6



Un compuesto 21 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 6 mediante una reacción de Heck secuencial, seguida de una hidrogenación u otra reducción apropiada. En la Etapa A, heterocicloalqueno 18 que contiene un grupo CG¹ se hace reaccionar con el bromuro 19 en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(dppf)Cl₂ o un catalizador similar al que seleccionaría apropiadamente un experto en la técnica) y una base (por ejemplo, carbonato de sodio) en un disolvente orgánico (por ejemplo, 1,4-dioxano) a temperatura elevada (por ejemplo, 80 °C) durante 1-24 horas. En una realización de la Etapa A, el grupo CG¹ es un grupo pinacolato-boro. En la Etapa B, el heterocicloalqueno 20 se hace reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno con un catalizador de paladio sobre carbono en un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol) durante 1-48 horas. El grupo heterocicloalqueno de 18 se puede sustituir por cualquier grupo cicloalqueno o heterocicloalqueno que una persona con conocimientos normales en la técnica entendería que es apropiado.

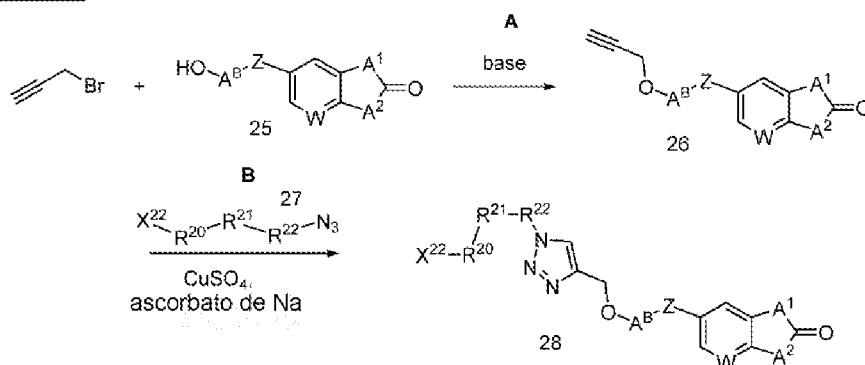
Esquema 7



Un compuesto 24 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 7 mediante una reacción de Heck, seguido de una hidrogenación u otra reducción apropiada. En la Etapa A, el alqueno 22 se

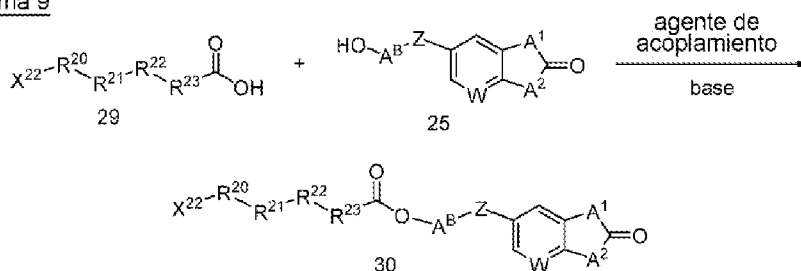
hace reaccionar con el bromuro 19 en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ o un catalizador similar como el que seleccionaría apropiadamente un experto en la técnica) y una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) a temperatura elevada (por ejemplo, 90°C) durante 1-24 horas. En la Etapa B, el alqueno 23 se hace reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno con un catalizador de paladio sobre carbono en un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol) durante 1-48 horas.

Esquema 8



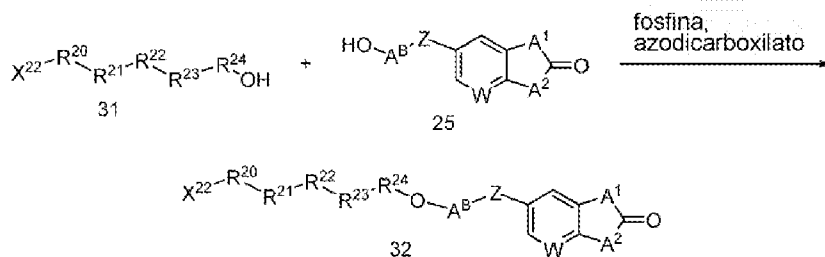
Un compuesto 28 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 8 mediante una secuencia de cicloadición de Huisgen de azida-alquino. En la Etapa A, el alcohol 25 se hace reaccionar con bromuro de propargilo en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) a temperatura ambiente durante 1-24 horas. En la Etapa B, el alquino 27 se hace reaccionar con la azida 27 en presencia de sulfato de cobre y ascorbato de sodio en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMSO).

Esquema 9

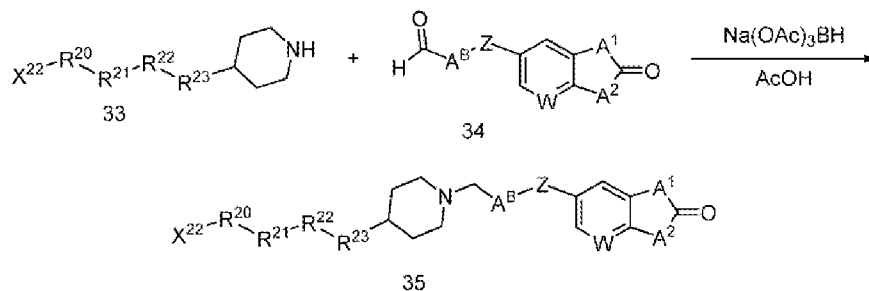


Un compuesto 30 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 9 haciendo reaccionar un ácido carboxílico 29 y un alcohol 25 en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, una mezcla de cloruro de 2,4,6-triclorobenzilo y 4-dimetilaminopiridina) y una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) a temperatura ambiente durante 1-24 horas. En algunas realizaciones, el grupo alcohol de 25 se puede sustituir por un grupo amino o tio, como lo entendería fácilmente una persona experta en la técnica.

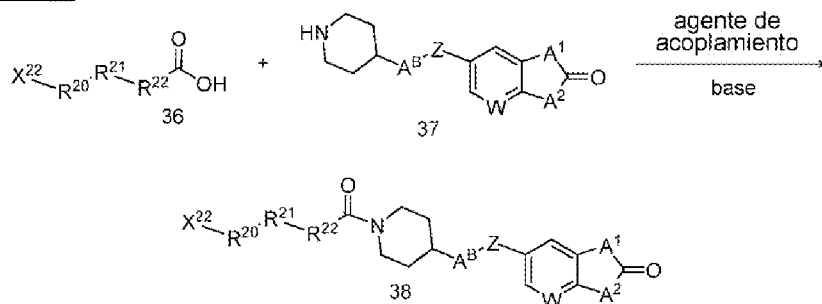
Esquema 10



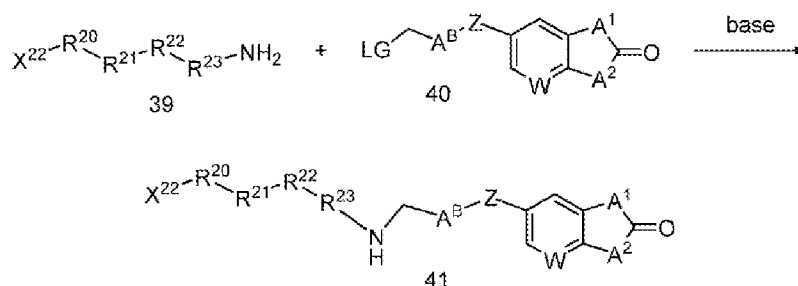
Un compuesto 32 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 10 mediante una reacción de Mitsunobu haciendo reaccionar un alcohol 31 con un segundo alcohol 25 en presencia de una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) y un compuesto de azodicarboxilato (por ejemplo, DEAD o DIAD) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo) durante 1-24 horas.

Esquema 11

Un compuesto 35 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 11 mediante aminación reductora haciendo reaccionar una piperidina 33 con un aldehído 34 en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético opcionalmente en un disolvente orgánico (por ejemplo THF) a temperatura ambiente durante 1-24 horas. En una realización, el grupo piperidina del compuesto 33 se puede sustituir por un grupo de amina heterocíclica de diferente tamaño o sustitución, como sería fácilmente evidente para una persona con conocimientos normales en la técnica.

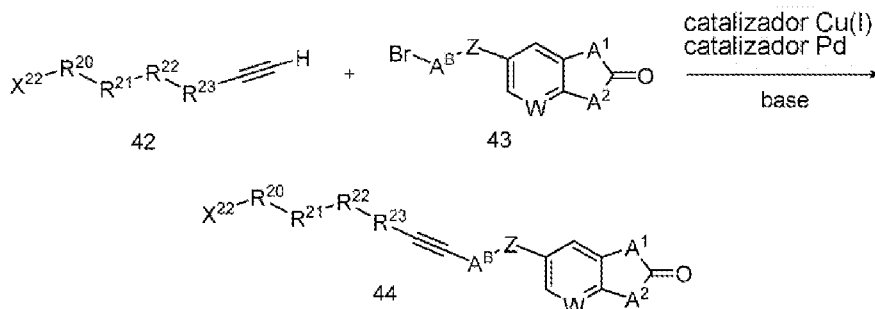
Esquema 12

Un compuesto 38 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 12 haciendo reaccionar un ácido carboxílico 36 con una piperidina 37 en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, COMU) y una base (por ejemplo, diisopropiltilamina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) a temperatura ambiente durante 1-24 horas. En una realización, el grupo piperidina del compuesto 37 se puede sustituir por un grupo de amina heterocíclica de diferente tamaño o sustitución, como sería fácilmente evidente para una persona con conocimientos normales en la técnica.

Esquema 13

Un compuesto 41 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 13 haciendo reaccionar una amina 39 con el compuesto 40 sustituido con un grupo saliente (LG), por ejemplo un grupo bromuro, yoduro, o sulfonato, en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiltilamina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) a temperatura elevada (por ejemplo, 60 °C) durante 1-24 horas. En algunas realizaciones, el grupo amino de 39 se puede sustituir por un grupo alcohol o tio, como lo entendería fácilmente una persona experta en la técnica.

Esquema 14



Un compuesto 44 de Fórmula XIV(1) se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 14 mediante una reacción de Sonogashira haciendo reaccionar un alquino terminal 41 con un bromuro 43 en presencia de un catalizador de cobre(I) (por ejemplo, CuI) y un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en disolvente orgánico (por ejemplo, DMF) a temperatura elevada (por ejemplo, 80 °C) durante 1-24 horas.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos e intermedios descritos aquí se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de baja o alta presión, o una combinación de estos procedimientos. Se pueden obtener ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados consultando las preparaciones y ejemplos aquí a continuación. Sin embargo, por supuesto, también se podrían usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de Fórmula XIV se pueden separar mediante HPLC quiral. Las mezclas racémicas de intermedios sintéticos quirales también se pueden separar mediante HPLC quiral.

En los casos en los que los compuestos de Fórmula XIV sean básicos, se pueden convertir en una sal de adición de ácidos correspondiente. La conversión se logra mediante el tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Normalmente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol, y similares, y el ácido se añade en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente, o se puede extraer de la disolución con un disolvente menos polar.

En la medida en que su preparación no se describa en los ejemplos, los compuestos de Fórmula XIV, así como todos los productos intermedios, se pueden preparar según métodos análogos o según los métodos aquí expuestos. Los materiales de partida están comercialmente disponibles, son conocidos en la técnica, o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica o en analogía a ella.

Se apreciará que los compuestos de Fórmula general XIV en esta invención se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto parental in vivo.

Estereoquímica

Los compuestos de la presente invención con estereocentros pueden dibujarse sin estereoquímica para mayor comodidad. Un experto en la técnica reconocerá que los enantiómeros y diastereómeros puros se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de métodos para obtener materiales ópticamente activos incluyen al menos los siguientes.

i) separación física de cristales: una técnica mediante la cual se separan manualmente los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales. Esta técnica se puede usar si existen cristales de los enantiómeros separados, es decir, el material es un conglomerado, y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea: una técnica mediante la cual los enantiómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una disolución del racemato, posible sólo si este último es un conglomerado en estado sólido;

iii) resoluciones enzimáticas: una técnica mediante la cual se produce la separación parcial o completa de un racemato en virtud de diferentes velocidades de reacción de los enantiómeros con una enzima;

5 iv) síntesis enzimática asimétrica: una técnica sintética mediante la cual al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;

10 v) síntesis química asimétrica: una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, lo que puede lograrse usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;

15 vi) separaciones de diastereómeros: una técnica mediante la cual un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral), que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan entonces mediante cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más claras, y el auxiliar quiral se elimina posteriormente para obtener el enantiómero deseado;

20 vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden: una técnica mediante la cual los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en disolución del diastereómero del enantiómero deseado, o en la que la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal manera que eventualmente, en principio, todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera después del diastereómero;

25 viii) resoluciones cinéticas: esta técnica se refiere al logro de una resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral, no racémico, en condiciones cinéticas;

30 ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos: una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales, y en la que la integridad estereoquímica no se ve comprometida o sólo se ve mínimamente comprometida a lo largo de la síntesis;

35 x) cromatografía de líquidos quiral: una técnica mediante la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria (incluyendo mediante HPLC quiral). La fase estacionaria puede estar hecha de material quiral, o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;

40 xi) cromatografía de gases quiral: una técnica mediante la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;

xii) extracción con disolventes quirales: una técnica mediante la cual los enantiómeros se separan en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular;

45 xiii) transporte a través de membranas quirales: una técnica mediante la cual un racemato se coloca en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera separa típicamente dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza impulsora, tal como la concentración o la diferencia de presión, provoca el transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que sólo pase un enantiómero del racemato.

50 xiv) en una realización se usa cromatografía de lecho móvil simulado. Una amplia variedad de fases estacionarias quirales están disponibles comercialmente.

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS DE LA PRESENTE INVENCION

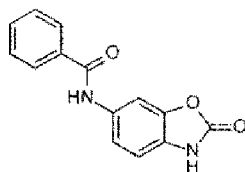
55 La invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, las reivindicaciones no deben interpretarse como limitadas al alcance de los ejemplos.

60 En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros se pueden separar mediante métodos descritos aquí o mediante métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral (por ejemplo, SFC quiral o HPLC quiral) o cristalización.

Todos los ejemplos de reacción e intermedios se prepararon bajo una atmósfera de nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario.

65 Ejemplo 1 (proporcionado con fines de referencia)

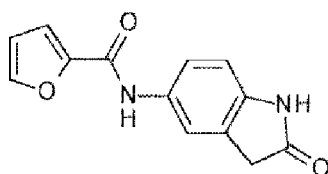
N-(2-Oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-il)benzamida



5 El compuesto del título (CAS 932474-64-1) se puede adquirir de proveedores comerciales como se enumera, por ejemplo, en bases de datos químicas tales como SciFinder® (American Chemical Society).

Ejemplo 2 (proporcionado con fines de referencia)

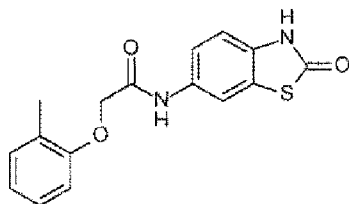
10 N-(2-Oxoindolin-5-il)furan-2-carboxamida



15 El compuesto del título (CAS 921814-32-6) se puede adquirir de proveedores comerciales como se enumera, por ejemplo, en bases de datos químicas tales como SciFinder® (American Chemical Society).

Ejemplo 3 (proporcionado con fines de referencia)

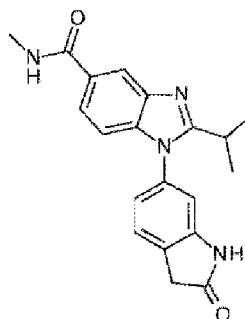
20 2-(2-Metilfenoxi)-N-(2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-6-il)acetamida



25 El compuesto del título (CAS 931736-40-2) se puede adquirir de proveedores comerciales como se enumera, por ejemplo, en bases de datos químicas tales como SciFinder® (American Chemical Society).

Ejemplo 4:

30 2-Isopropil-N-metil-1-(2-oxoindolin-6-il)bencimidazol-5-carboxamida



a) N-Metil-3-nitro-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida

35 Una disolución agitada de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida (1264 mg, CAS 475216-25-2), 6-aminoindolin-2-ona (151 mg, CAS 150544-04-0) y N,N-diisopropiletilamina (1,59 ml) en N-metil-2-pirrolidinona (20 ml) se calentó a 120 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se secaron a vacío para dar N-metil-3-nitro-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida (1800 mg,

36 %) como un aceite negro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ISP): 327,2 ([M+H]⁺).

b) 3-Amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida

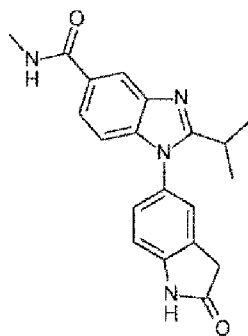
A una suspensión agitada de N-metil-3-nitro-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida (1800 mg) en metanol (20 ml) y THF (20 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se recogió por filtración, lavando con metanol. A continuación, el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: 0 a 10 % de metanol en diclorometano) para dar 3-amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida (800 mg, 49 %) como un sólido marrón. MS (ISP): 297,2 ([M+H]⁺).

c) 2-Isopropil-N-metil-1-(2-oxoindolin-6-il)bencimidazol-5-carboxamida

A una disolución agitada de 3-amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida (199 mg) e isobutiraldehído (48,5 mg, CAS 78-84-2) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió metabisulfito sódico (153,4 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó entonces a 120 °C durante 1 hora. El análisis posterior por TLC y LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 2-isopropil-N-metil-1-(2-oxoindolin-6-il)bencimidazol-5-carboxamida (90 mg, 35 %) como un sólido marrón. MS (ISP): 349,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5:

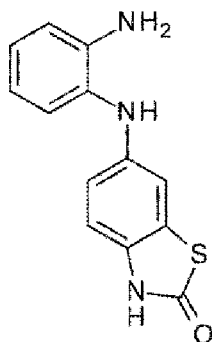
2-Isopropil-N-metil-1-(2-oxoindolin-5-il)bencimidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 4 usando 5-aminoindolin-2-ona (CAS 20876-36-2) en lugar de 6-aminoindolin-2-ona para la etapa a. Sólido blanco. MS (ISP): 349,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6 (proporcionado con fines de referencia)

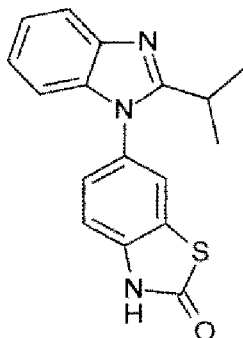
6-(2-Aminoanilino)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 4, etapas a y b, usando 1-fluoro-2-nitrobenzeno (CAS 1493-27-2) en lugar de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida, y 6-aminobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (CAS 56354-98-4) en lugar de 6-aminoindolin-2-ona en la etapa a. Sólido marrón. MS (ISP): 258,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 7:

6-(2-Isopropilbencimidazol-1-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona

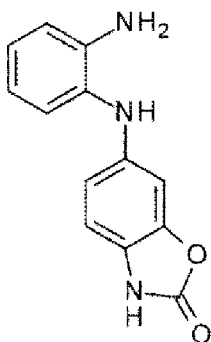


- 5 El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo 4, etapa c, usando 6-(2-aminoanilino)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona en lugar de 3-amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida. Sólido blanco. MS (ISP): 310,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 8 (proporcionado con fines de referencia)

10

6-(2-Aminoanilino)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona

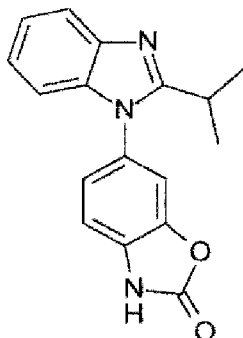


- 15 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 4, etapas a y b, usando 1-fluoro-2-nitrobenceno (CAS 1493-27-2) en lugar de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida, y 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (CAS 22876-17-1) en lugar de 6-aminoindolin-2-ona en la etapa a. Sólido marrón. MS (ISP): 242,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9:

20

6-(2-Isopropilbencimidazol-1-il)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona

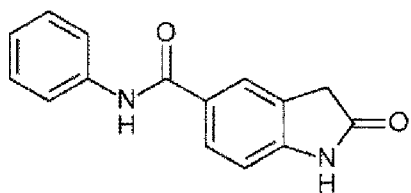


- 25 El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 4, etapa c, usando 6-(2-aminoanilino)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona en lugar de 3-amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida. Sólido blanco. MS (ISP): 294,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10 (proporcionado con fines de referencia)

30

2-Oxo-N-fenilindolin-5-carboxamida

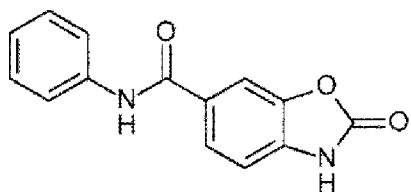


El compuesto del título (CAS 1168720-81-7) se puede adquirir de proveedores comerciales como se enumera, por ejemplo, en bases de datos químicas tales como SciFinder® (American Chemical Society).

5

Ejemplo 11 (proporcionado con fines de referencia)

2-Oxo-N-fenil-3H-1,3-benzoxazol-6-carboxamida



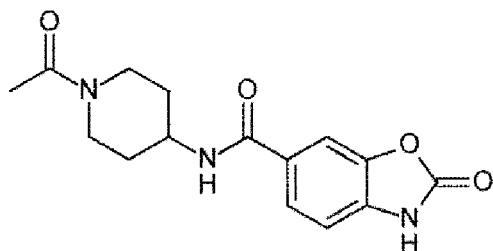
10

El compuesto del título (CAS 1791206-26-2) se puede adquirir de proveedores comerciales como se enumera, por ejemplo, en bases de datos químicas tales como SciFinder® (American Chemical Society).

15

Ejemplo 12 (proporcionado con fines de referencia)

N-(1-Acetil-4-piperidil)-2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-carboxamida



20

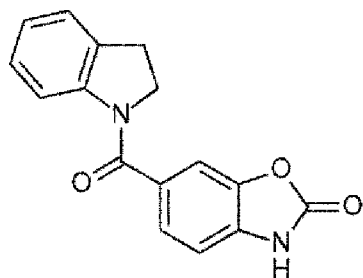
A una mezcla de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (50 mg, CAS 160357-94-8) y ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxílico (69,3 mg, CAS 54903-16-1) se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (181 µl), seguido de una disolución de HATU en N,N-dimetilformamida (245 mg, 1,8 ml, disolución 0,358 M). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa, seguido de liofilización, para dar N-(1-acetil-4-piperidil)-2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-carboxamida (45,5 mg, 43 %) como un sólido blanco. MS (ISP): 304,2 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 13 (proporcionado con fines de referencia)

30

6-(Indolin-1-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona

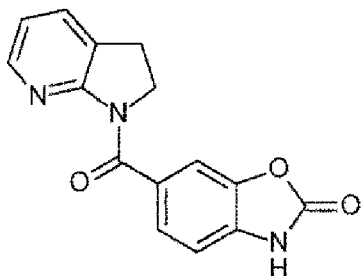


El compuesto del título (CAS 1787518-86-8) se puede adquirir de proveedores comerciales como se enumera, por ejemplo, en bases de datos químicas tales como SciFinder® (American Chemical Society).

35

Ejemplo 14 (proporcionado con fines de referencia)

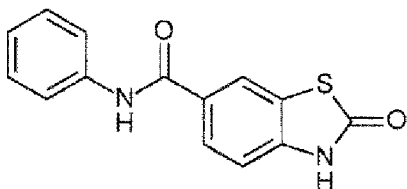
6-(2,3-Dihidropirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona



5 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (CAS 10592-27-5) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona. Sólido blanco. MS (ISP): 282,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15 (proporcionado con fines de referencia)

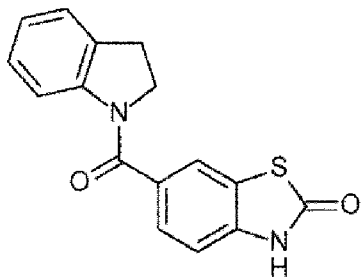
2-Oxo-N-fenil-3H-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



15 El compuesto del título (CAS 503443-01-4) se puede adquirir de proveedores comerciales como se enumera, por ejemplo, en bases de datos químicas tales como SciFinder® (American Chemical Society).

Ejemplo 16 (proporcionado con fines de referencia)

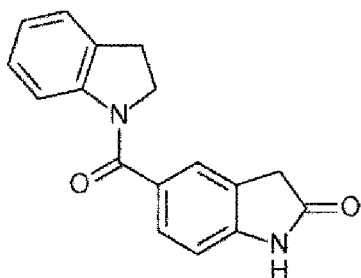
6-(Indolin-1-carbonil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona



25 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando indolina (CAS 496-15-1) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona, y ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-6-carboxílico (CAS 99615-68-6) en lugar de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 297,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17 (proporcionado con fines de referencia)

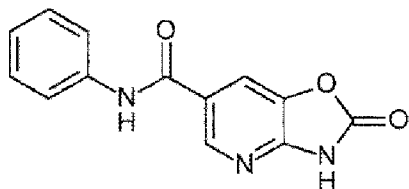
5-(Indolin-1-carbonil)indolin-2-ona



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando indolina (CAS 496-15-1) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona, y ácido 2-oxoindolin-5-carboxílico (CAS 102359-00-2) en vez de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 279,3 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 18 (proporcionado con fines de referencia)

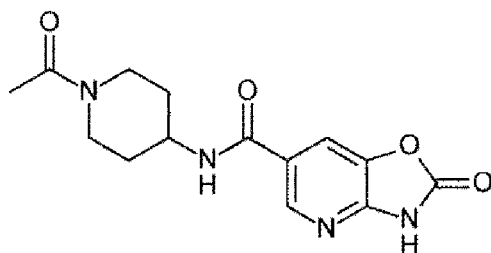
2-Oxo-N-fenil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxamida



10 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando anilina en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona, y ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxílico (CAS 1555998-02-1) en lugar de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 256,3 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 19 (proporcionado con fines de referencia)

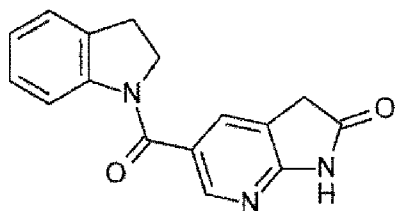
N-(1-Acetil-4-piperidil)-2-oxo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxamida



20 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxílico (CAS 1555998-02-1) en lugar de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 305,3 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 20 (proporcionado con fines de referencia)

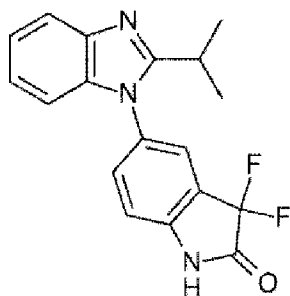
5-(Indolin-1-carbonil)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



30 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando indolina (CAS 496-15-1) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona, y ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxílico (CAS 1260665-66-4) en lugar de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 280,2 ([M+H]⁺).

35 Ejemplo 21:

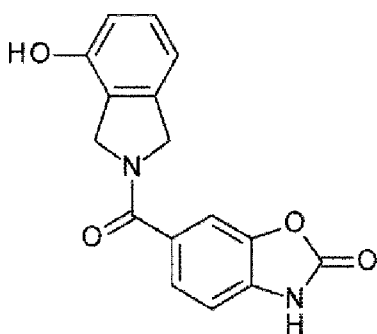
3,3-Difluoro-5-(2-isopropilbencimidazol-1-il)indolin-2-ona



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 4 usando 1-fluoro-2-nitrobenceno (CAS 1493-27-2) en lugar de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida, y 5-amino-3,3-difluoroindolin-2-ona (CAS 813424-17-4) en lugar de 6-aminoindolin-2-ona en la etapa a. Sólido blanco. MS (ISP): 328,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22 (proporcionado con fines de referencia)

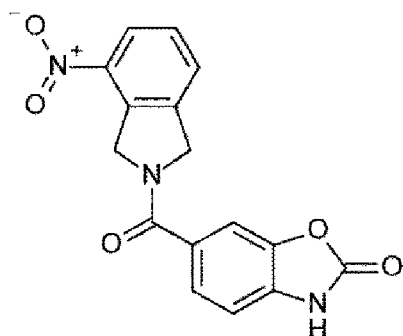
6-(4-Hidroxiisoindolin-2-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando hidrocloreuro de isoindolin-4-ol (CAS 72695-20-6) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona. Sólido blanco. MS (ISP): 295,2 ([M-H]⁻).

Ejemplo 23 (proporcionado con fines de referencia)

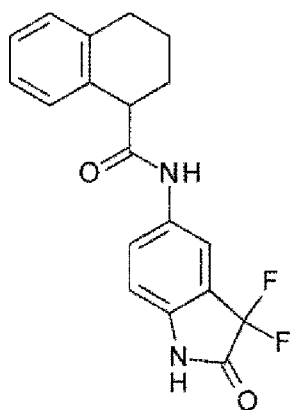
6-(4-Nitroisoindolin-2-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 12 usando hidrocloreuro de 4-nitroisoindolina (CAS 1159826-78-4) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona. Sólido blanco. MS (ISP): 326,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 24:

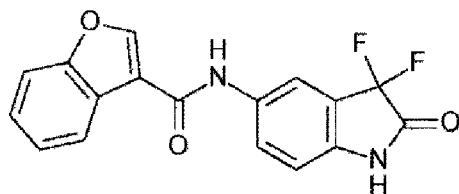
N-(3,3-difluoro-2-oxo-indolin-5-il)tetralin-1-carboxamida



A una disolución agitada de ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (47,8 mg, CAS 1914-65-4) y 5-amino-3,3-difluoroindolin-2-ona (50 mg, CAS 813424-17-8) en metanol (1,67 ml) a temperatura ambiente se añadió DMTMM (90,2 mg, CAS 3945-69-5). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en 20 ml de salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc/THF (1:1). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Gemini NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: CH₃CN/H₂O+Et₃N). El producto se liofilizó para proporcionar N-(3,3-difluoro-2-oxo-indolin-5-il)tetralin-1-carboxamida (16 mg, 17 %) como un sólido naranja claro. MS (ISP): 343,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 25:

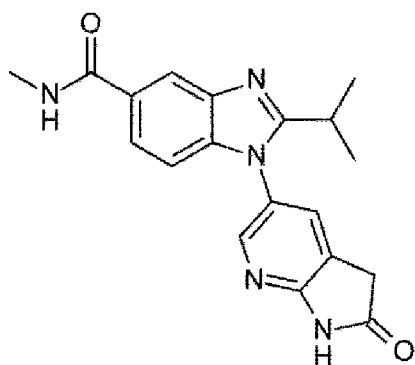
N-(3,3-Difluoro-2-oxo-indolin-5-il)benzofuran-3-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 24 usando ácido benzofuran-3-carboxílico (CAS 26537-68-8) en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 327,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 26:

2-Isopropil-N-metil-1-(2-oxo-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-5-il)bencimidazol-5-carboxamida



a) N-Metil-3-nitro-4-(1H-pirrolor[2,3-b]piridin-5-ilamino)benzamida

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 4, etapa a, usando 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina (CAS 100960-07-4) en lugar de 6-aminoindolin-2-ona para la etapa a. Sólido rojo. MS (ISP): 312,0([M+H]⁺).

b) 4-[(3,3-Dibromo-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino]-N-metil-3-nitro-benzamida

A una disolución agitada de N-metil-3-nitro-4-(1H-pirrol-2,3-bispiridin-5-ilamino)benzamida (3,0 g) en terc-butanol (100 ml) se añadió, en pequeñas porciones, tribromuro de piridinio (8,32 g) durante 7 minutos. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Según TLC, la reacción había terminado. El disolvente se eliminó por concentración a vacío, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo/agua (400 ml). La

5

c) 3-Amino-N-metil-4-[(2-oxo-1,3-dihidropirrol-2,3-bispiridin-5-il)aminol]benzamida

10

A una disolución agitada de 4-[(3,3-dibromo-2-oxo-1H-pirrol-2,3-bispiridin-5-il)amino]-N-metil-3-nitro-benzamida (1 g) en una mezcla 1:1 de metanol/THF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió paladio al 10% sobre carbón (120 mg). La mezcla de reacción se hidrógeno a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar vigorosamente durante 3 horas, el catalizador se recogió por filtración, lavando con metanol. A continuación, el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo 1: 1) para dar 3-amino-N-metil-4-[(2-oxo-1,3-dihidropirrol-2,3-bispiridin-5-il)amino]benzamida (500 mg, 89 %) como un sólido marrón. MS (ISP): 298,8 ([M+H]⁺).

15

d) 2-Isopropil-N-metil-1-(2-oxo-1,3-dihidropirrol-2,3-bispiridin-5-il)bencimidazol-5-carboxamida

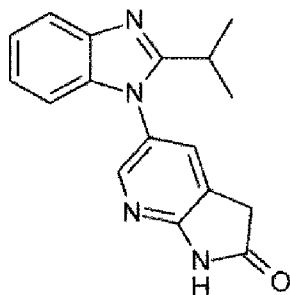
20

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 4, etapa c, usando 3-amino-N-metil-4-[(2-oxo-1,3-dihidropirrol-2,3-bispiridin-5-il)amino]benzamida en lugar de 3-amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida. Aceite marrón. MS (ISP): 350,3 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 27:

5-(2-Isopropilbencimidazol-1-il)-1,3-dihidropirrol-2,3-bispiridin-2-ona



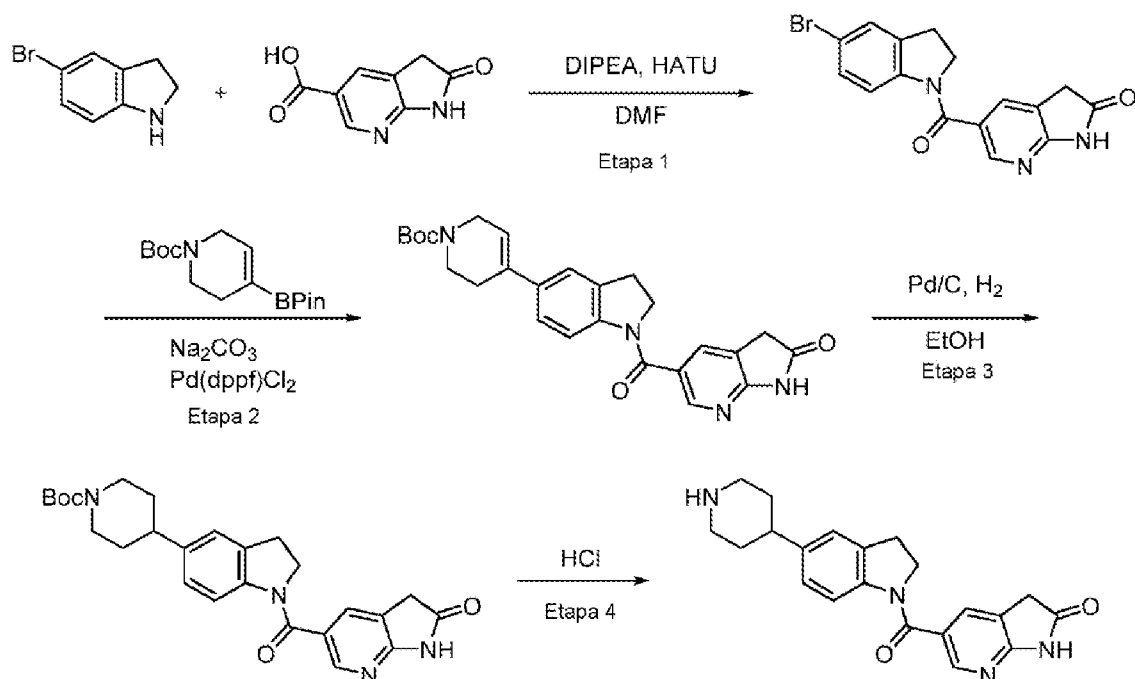
30

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 26 usando 1-fluoro-2-nitrobenzene (CAS 1493-27-2) en lugar de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida para la etapa a. Sólido verde. MS (ISP): 293,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 28 (proporcionado con fines de referencia)

35

5-(5-(Piperidin-4-il)indolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol-2,3-bispiridin-2-ona



Etapa 1: 5-(5-Bromoindolin-1-carbonil)-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 12 usando 5-bromoindolina (CAS 22190-33-6) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona, y ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (CAS 1260665-66-4) en lugar de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carboxílico.

10 Etapa 2: 4-(1-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

15 Se disuelve 5-(5-bromoindolin-1-carbonil)-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona en una mezcla de dioxano:agua (3:1) (0,1 M), se añade 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (CAS 286961-14-6, 1,3 equiv.), seguido de carbonato sódico (2,5 equiv.) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,1 equiv.). La disolución se desgasifica con nitrógeno, y se calienta a 80 °C durante 2 horas. El sobrenadante orgánico se separa, se evapora a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título.

20 Etapa 3: 4-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

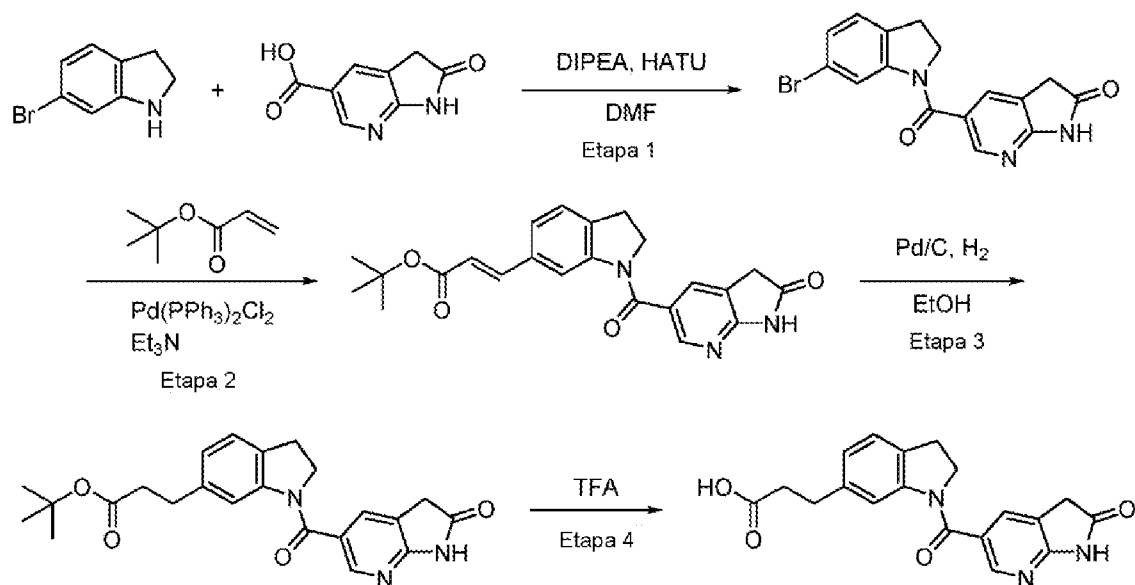
25 El 4-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se disuelve en etanol (0,1 M), y se añade paladio sobre carbón al 10 % a la mezcla de reacción. El recipiente se cierra herméticamente, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, y el filtrado se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título.

25 Etapa 4: 5-(5-(piperidin-4-il)indolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

30 El 4-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se disuelve en 1,4-dioxano:metanol (1:1), y se añade cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 40 °C, y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 29 (proporcionado con fines de referencia)

35 Ácido 3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-6-il)propanoico



Etapa 1: 5-(6-bromoindolin-1-carbonil)-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 12 usando 6-bromoindolina (CAS 63839-24-7) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona, y ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (CAS 1260665-66-4) en lugar de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-carboxílico.

Etapa 2: (E)-3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-6-il)acrilato de terc-butilo

- 10 La 5-(6-bromoindolin-1-carbonil)-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona se disuelve en N,N-dimetilformamida. Se añade acrilato de terc-butilo (1,3 equiv.), trietilamina (2,5 equiv.) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 equiv.), y la mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye en acetato de etilo, se lava dos veces con salmuera, y la capa orgánica se evapora a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (E)-3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-6-il)acrilato de terc-butilo.

Etapa 3: 3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-6-il)propanoato de terc-butilo

- 20 El (E)-3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-6-il)acrilato de terc-butilo se disuelve en etanol (0,1 M), y se añade paladio sobre carbón al 10% a la mezcla de reacción. El recipiente se cierra herméticamente, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, y el filtrado se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título.

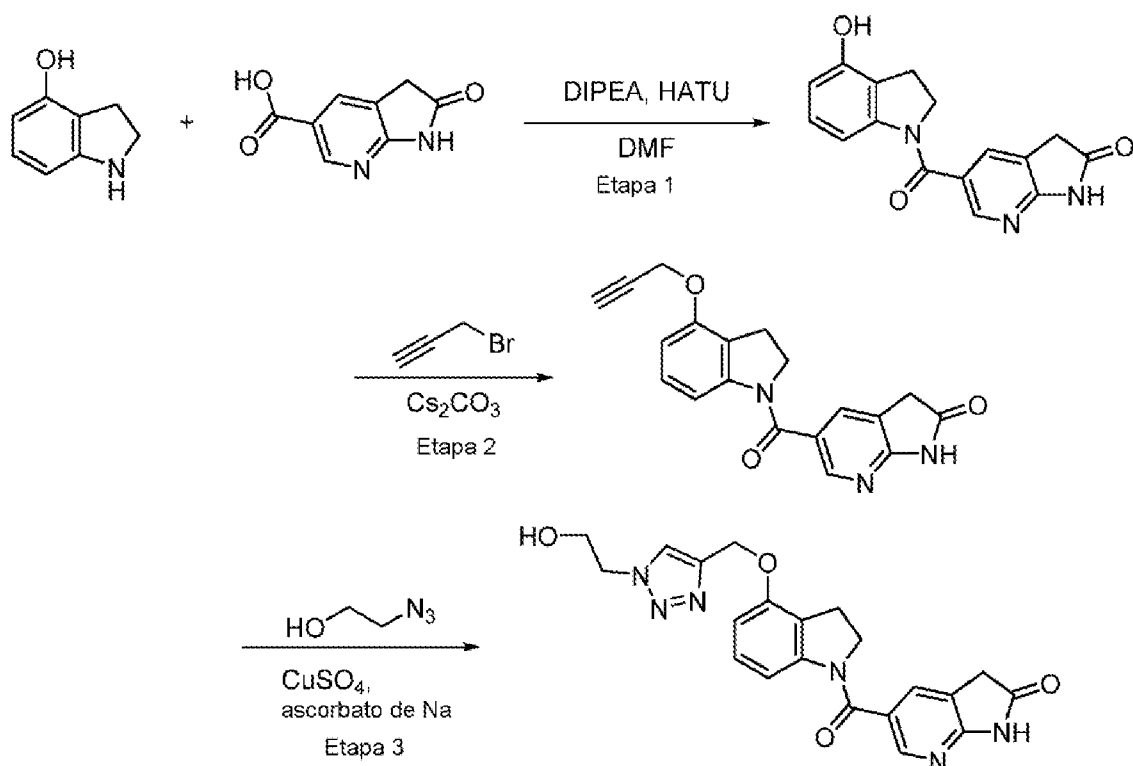
Etapa 4: Ácido 3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-6-il)propanoico

- 25 El 3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)indolin-6-il)propanoato de terc-butilo se disuelve en diclorometano (0,1 M), y se añade ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a 35 grados durante 24 horas. Los volátiles se evaporan a presión reducida para dar el compuesto del título.

Ejemplo 30 (proporcionado con fines de referencia)

5-(4-((1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)indolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

35



Etapa 1: 5-(4-hidroxiindolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 12 usando indol-4-ol (CAS 85926-99-4) en lugar de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona, y ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (CAS 1260665-66-4) en lugar de ácido 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carboxílico.

Etapa 2: 5-(4-(prop-2-in-1-iloxi)indolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 10 Se disuelve 5-(4-hidroxiindolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona en N,N-dimetilformamida, y se añaden carbonato de cesio (1,1 equiv.) y bromuro de propargilo. La mezcla de reacción se agita a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se evapora a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar 5-(4-(prop-2-in-1-iloxi)indolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona.
- 15

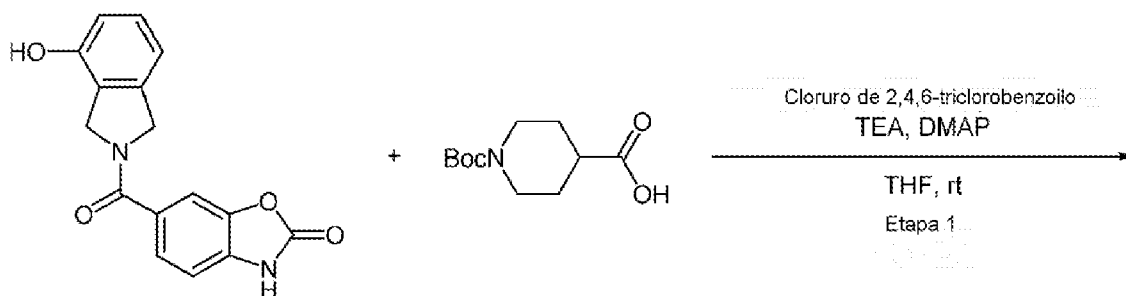
Etapa 3: 5-(4-((1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)indolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 20 Se disuelve 5-(4-(prop-2-in-1-iloxi)indolin-1-carbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona en DMSO (0,1 M), se añade 2-azidoetanol (2,0 equiv., CAS 1517-05-1), y la mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno. A la mezcla de reacción se añaden gota a gota, en secuencia, sulfato de cobre acuoso (1 M, 1,0 equiv.) y ascorbato de sodio acuoso (2 M, 2,0 equiv.). El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

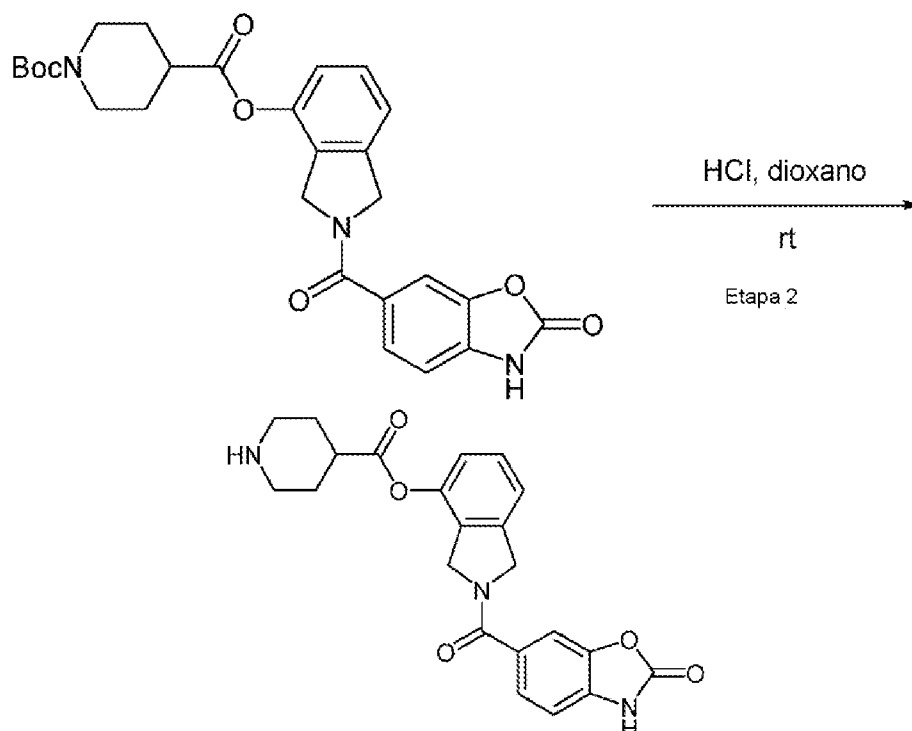
25

Ejemplo 31 (proporcionado con fines de referencia)

Piperidin-4-carboxilato de 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)isoindolin-4-ilo



30



Etapa 1: Piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 4-(2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-4-ilo)

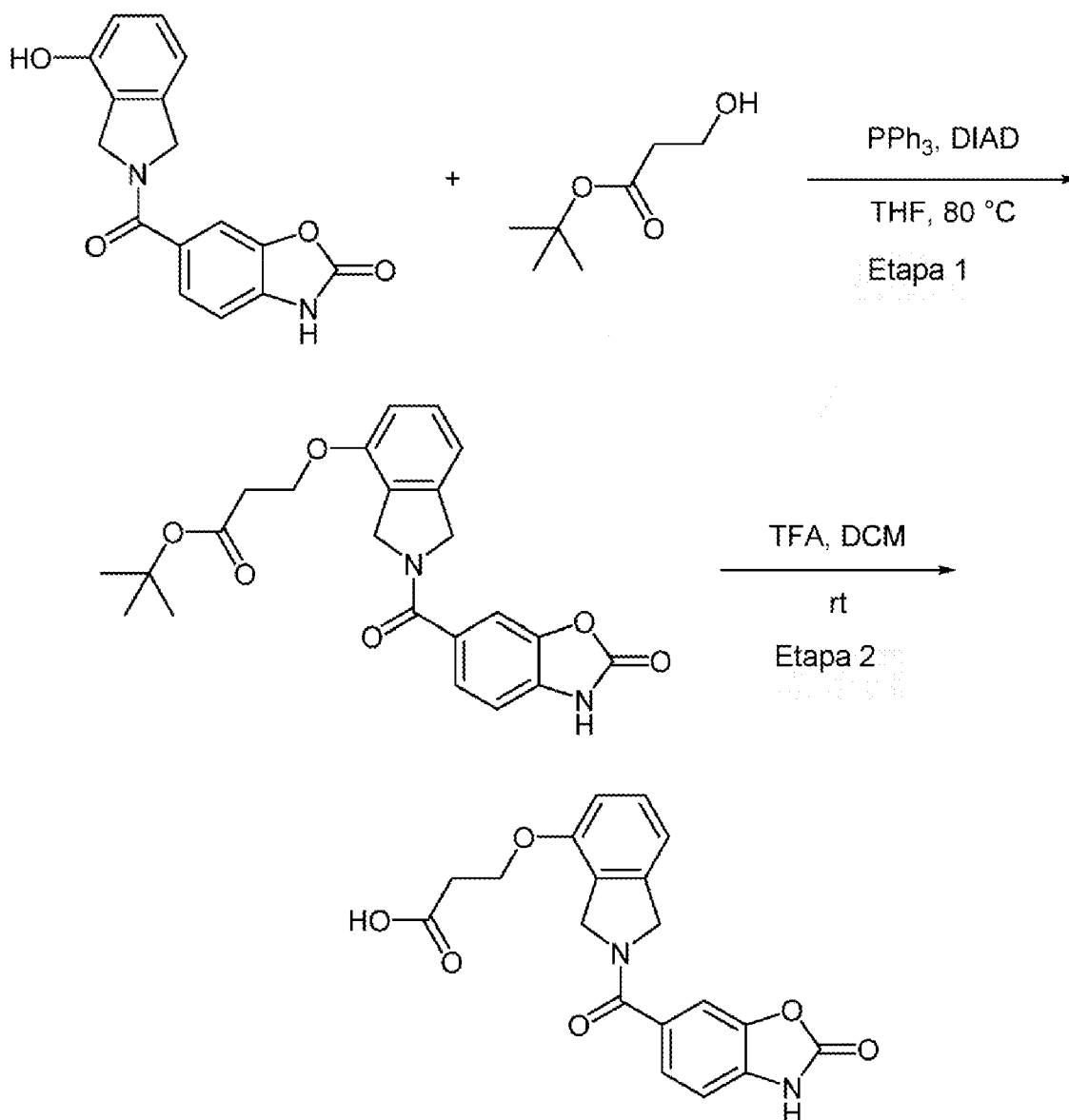
Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (CAS 84358-13-4, 1 equiv.), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (CAS 4136-95-2, 1 equiv.), y 6-(4-hidroxiisoindolin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1 equiv.) se disuelven en THF seco (0,1 M). Se añade lentamente trietilamina (2 equiv.), seguido de DMAP (25 % en moles). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta que se completa la reacción, y después se enfría con una disolución de ácido clorhídrico al 10 %. La solución se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava dos veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se seca, y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapa 2: Piperidin-4-carboxilato de 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-4-ilo

Se disuelve piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 4-(2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-4-ilo) (1 equiv.) en DCM (0,2 M), y se añade una disolución de HCl 4 M en dioxano (0,2 M) a t.a. La reacción se agita a t.a. hasta su terminación. La mezcla se concentra y se liofiliza para dar el compuesto del título.

Ejemplo 32 (proporcionado con fines de referencia)

Ácido 3-((2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-4-il)oxi)propanoico



Etapa 1: 3-((2-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-4-il)oxi)propanoato de terc-butilo

- 5 Se añade gota a gota una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,3 equiv.) en tolueno a una disolución a 0 °C de 6-(4-hidroxiisoindolin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1 equiv.), 3-hidroxipropanoato de terc-butilo (CAS 59854-11-4, 1 equiv.) y Ph₃P (1,3 equiv.) en THF (0,2 M). La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta su terminación. La mezcla de reacción se enfría y se concentra, y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

10

Etapa 2: Ácido 3-((2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-4-il)oxi)propanoico

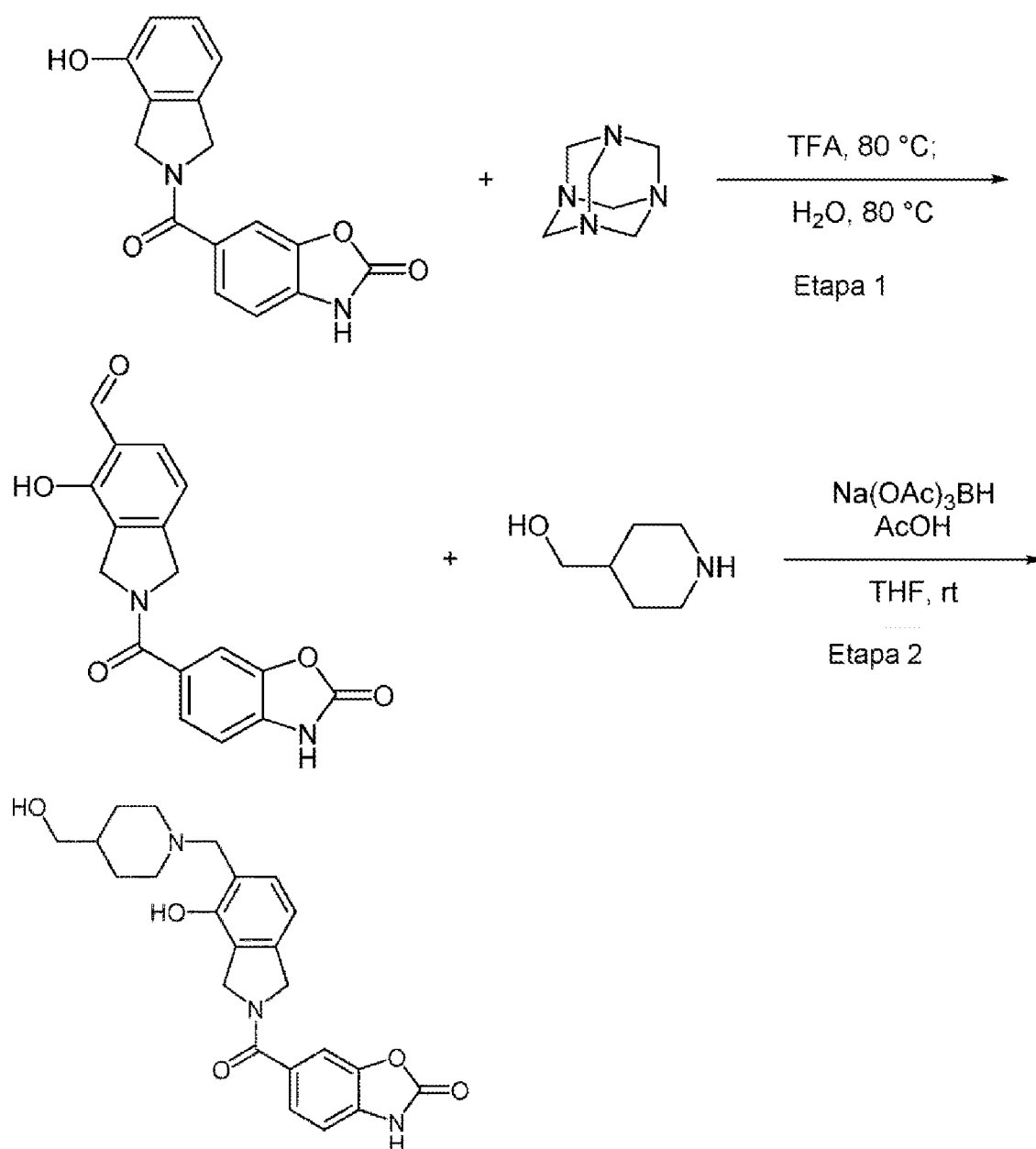
3-((2-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-4-il)oxi)propanoato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en DCM (0,2 M), y se añade TFA (0,2 M) a t.a. La reacción se agita a t.a. hasta su terminación. La mezcla se concentra y se liofiliza para dar el compuesto del título.

15

Ejemplo 33 (proporcionado con fines de referencia)

6-(4-Hidroxi-5-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)isoindolin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

20



5 Etapa 1: 4-Hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-5-carbaldehído

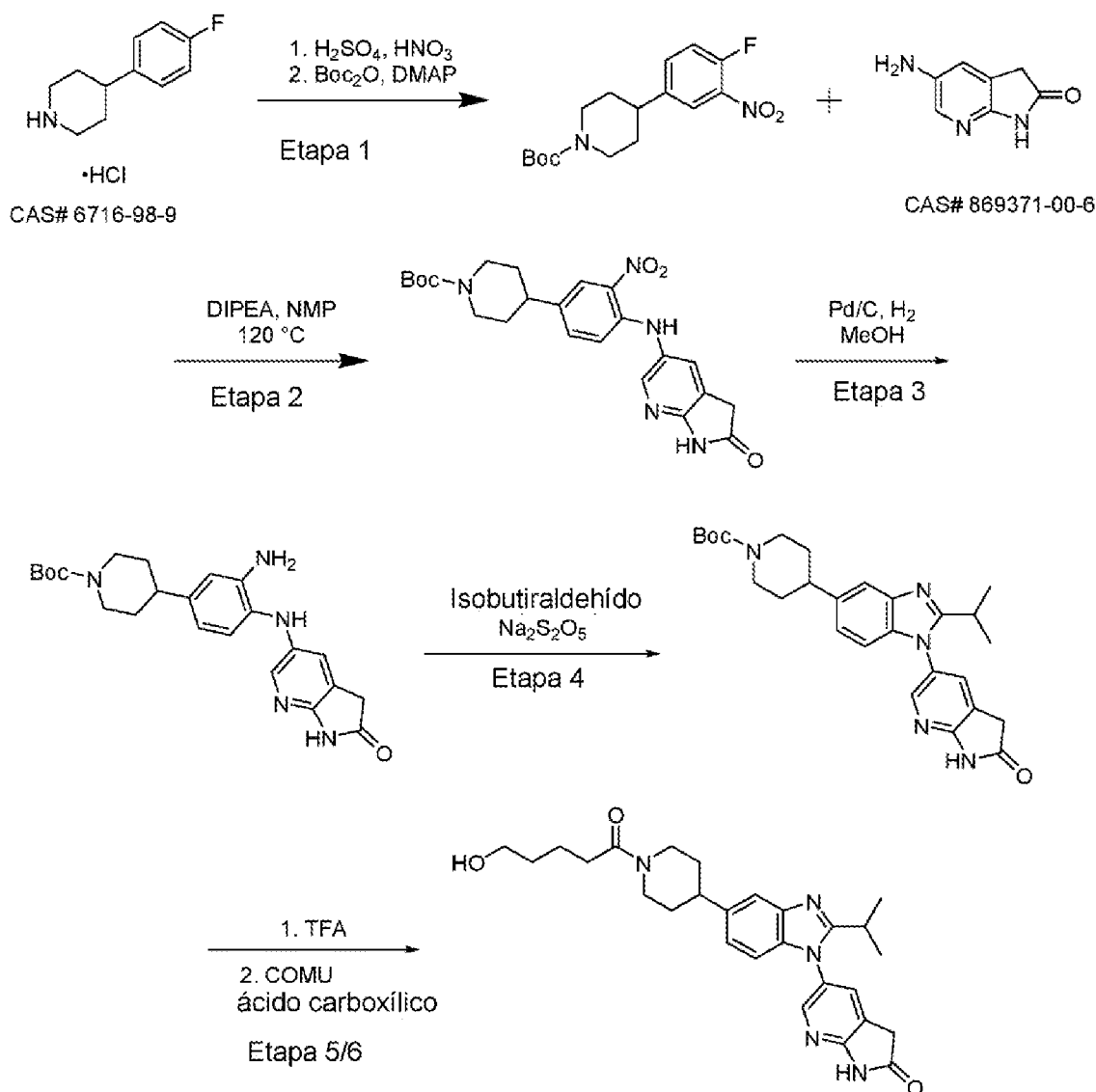
6-(4-Hidroxiisoindolin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1 equiv.) y hexametilentetramina (CAS 100-97-0, 4 equiv.) se disuelven en TFA (0,5 M). La mezcla de reacción se calienta a reflujo usando un sistema Dean Stark hasta que se completa la reacción. Posteriormente, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente. Se añade
 10 agua, y la reacción se calienta hasta 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtra, y el precipitado se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

15 Etapa 2: 6-(4-Hidroxi-5-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)isoindolin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

4-Hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)isoindolin-5-carbaldehído (1 equiv.) y 4-piperidinmetanol (CAS 6457-49-4, 1,1 equiv.) se disuelven en THF (0,4 M). Se añade ácido acético (gotas), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta que la reacción se termina. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado, y la capa orgánica se
 20 evapora a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

Ejemplo 34:

5-(5-(1-(5-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona



5

Etapa 1: 4-(4-Fluoro-3-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El hidrocloreto de 4-(4-fluorofenil)piperidina (1 equiv.) se disuelve en ácido sulfúrico concentrado (concentración de reacción 0,5 M). La mezcla se enfría hasta 0 °C, y se añade lentamente, gota a gota, ácido nítrico concentrado (1,5 equiv.). La disolución se calienta lentamente hasta temperatura ambiente, y después se calienta hasta 50 °C. La disolución se deja agitar durante 24 horas. La mezcla se enfría entonces hasta temperatura ambiente, se vierte en agua con hielo, y se trata con NaOH 1 M hasta que se vuelve básica. El producto se extrae entonces de la disolución con éter etílico (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina a presión reducida.

El material bruto se disuelve entonces en THF (concentración de reacción 0,1 M). Se añade DMAP (0,1 equiv.), seguido de anhídrido de Boc (1 equiv.). La mezcla se deja agitar durante dos horas. Entonces se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio antes de concentrar a presión reducida. La cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos produce 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 2: 4-(3-Nitro-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida.

Etapa 3: 4-(3-Amino-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando 4-(3-nitro-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de N-metil-3-nitro-4-((2-oxoindolin-6-il)amino)benzamida.

10 Etapa 4: 4-(2-Isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando 4-(3-amino-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-amino-N-metil-4-((2-oxoindolin-6-il)amino)benzamida.

15 Etapa 5: Trifluoroacetato de 5-(2-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

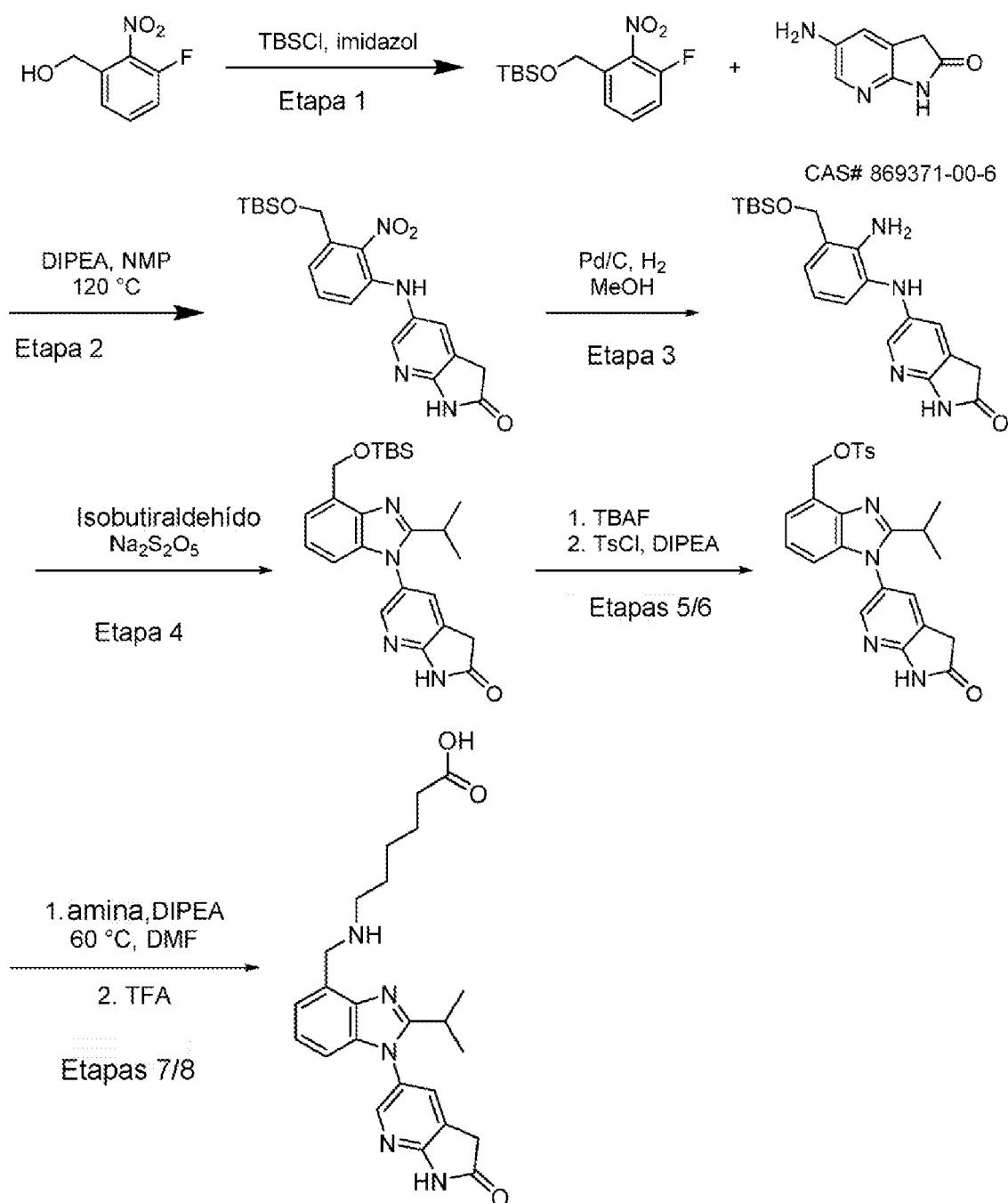
20 4-(2-Isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en diclorometano (concentración de reacción 0,2 M). Entonces se añade ácido trifluoroacetato (10 equiv.), y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentra entonces a presión reducida para dar el compuesto del título.

25 Etapa 6: 5-(5-(1-(5-Hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

Trifluoroacetato de 5-(2-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (1 equiv.) y ácido 5-hidroxipentanoico (1 equiv.) se disuelven en DMF (concentración de reacción 0,1 M). Se añade la base de Hunig (3 equiv.), seguido de COMU (1,1 equiv.). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluye entonces con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa, y el producto se extrae de la capa acuosa con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio antes de concentrar. El material bruto se purifica entonces en sílice, usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos, para dar el compuesto deseado.

35 Ejemplo 35:

Ácido 6-(((2-isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)amino)hexanoico



5 Etapa 1: terc-Butil((3-Fluoro-2-nitrobencil)oxi)dimetilsilano

(3-Fluoro-2-nitrofenil)metanol (1 equiv.) se disuelve en THF (concentración de reacción 0,1 M). Se añade imidazol (1,2 equiv.), seguido de TBSCl (1,1 equiv.). La mezcla se deja agitar durante 24 horas. Después, se diluye con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa, y el producto se extrae de la capa acuosa usando acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio antes de concentrar. El material bruto se purifica entonces en sílice, usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos, para dar el compuesto deseado.

Etapa 2: 5-((3-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-nitrofenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando terc-butil((3-fluoro-2-nitrobencil)oxi)dimetilsilano en lugar de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida.

Etapa 3: 5-((2-Amino-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando 5-((3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-nitrofenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona en lugar de N-metil-3-nitro-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida.

5 Etapa 4: 5-(4-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

10 El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando 5-((2-amino-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona en lugar de 3-amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida.

Etapa 5: 5-(4-(Hidroximetil)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

15 5-(4-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (1 equiv.) se disuelve en THF (concentración de reacción 0,1 M), y se enfría hasta 0 °C. Se añade TBAF (1 equiv.), y la mezcla se deja agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye entonces con agua. El producto se extrae con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera y secan sobre sulfato de sodio. El material bruto se purifica entonces en sílice, usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos.

20 Etapa 6: 4-Metilbencenosulfonato de (2-isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilo

25 5-(4-(Hidroximetil)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (1 equiv.) se disuelve en THF (concentración de reacción 0,1 M). Se añade la base de Hunig (2 equiv.), seguido de cloruro de tosilo. La mezcla se deja agitar durante 8 horas. Después se diluye con agua. El producto se extrae con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera y secan sobre sulfato de sodio. El material bruto se purifica entonces en sílice, usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos, para dar el compuesto deseado.

30 Etapa 7: 6-(((2-Isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)amino)hexanoato de terc-butilo

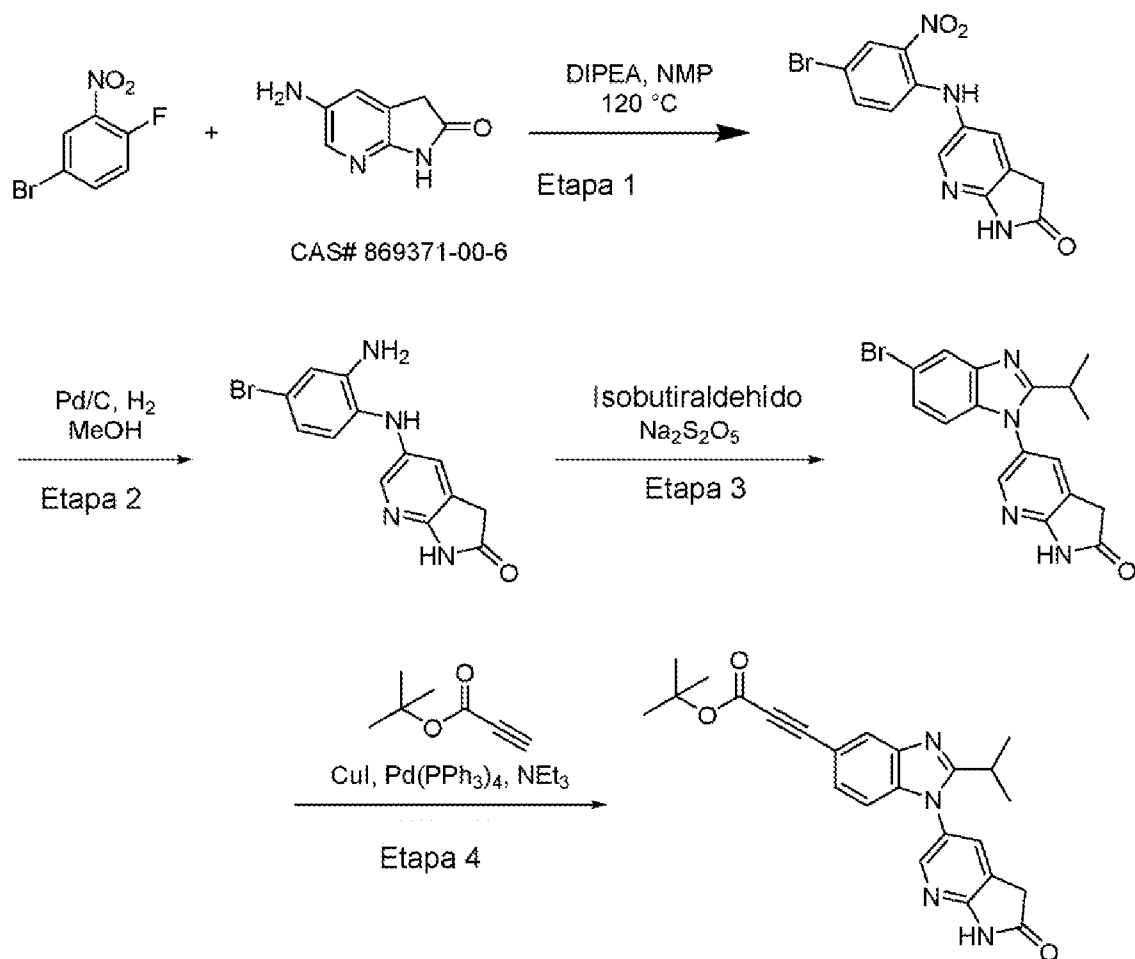
35 4-Metilbencenosulfonato de (2-isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilo (1 equiv.) se disuelve en DMF concentración de reacción 0,2 M). Se añade la base de Hunig (3 equiv.), seguido de 6 aminohexanoato de terc-butilo (1 equiv.). La mezcla se calienta hasta 60 °C durante 8 horas. Después, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo y una disolución acuosa de HCl 1,0 M. La capa orgánica se separa, y el producto se extrae de la capa acuosa usando acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera y secan sobre sulfato de sodio. Después, el material bruto se purifica sobre sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano para dar el compuesto deseado.

45 Etapa 8: Ácido 6-(((2-isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)amino)hexanoico

50 6-(((2-Isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)amino)hexanoato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en diclorometano (concentración de reacción 0,5 M). Después, se añade ácido trifluoroacético (10 equiv.), y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se elimina entonces a presión reducida, y el material bruto se purifica en sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano para obtener el producto deseado.

Ejemplo 36:

55 3-(2-Isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propionato de terc-butilo



Etapa 1: 5-((4-Bromo-2-nitrofenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 5 El compuesto del título se sintetiza de forma análoga al Ejemplo 4 usando 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en lugar de 4-fluoro-N-metil-3-nitrobenzamida.

Etapa 2: 5-((2-Amino-4-bromofenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 10 El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando 5-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona en lugar de N-metil-3-nitro-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida.

Etapa 3: 5-(5-bromo-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

- 15 El compuesto del título se sintetiza de manera análoga al Ejemplo 4 usando 5-((2-amino-4-bromofenil)amino)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona en lugar de 3-amino-N-metil-4-[(2-oxoindolin-6-il)amino]benzamida.

Etapa 4: 3-(2-isopropil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propiolato de terc-butilo

- 20 5-(5-Bromo-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (1 equiv.) y propiolato de terc-butilo (1.5 equiv.) se disuelven en DMF (concentración de reacción 0,2 M). Se añade trietilamina (5 equiv.), y la mezcla se desgasifica durante 20 minutos. Después se añade CuI (0,05 equiv.), seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.). La mezcla se desgasifica durante 10 minutos más, y después se calienta hasta 80 °C. La mezcla se deja agitar durante 12 horas. Después se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa, y el producto se extrae de la capa acuosa usando acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera y secan sobre sulfato de sodio. Después, el material bruto se purifica sobre sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano para dar el compuesto deseado.

- 30 Pruebas farmacológicas

Los compuestos descritos aquí y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Los compuestos se investigaron según la prueba dado a continuación.

5 Protocolo de unión directa por fluorescencia

Principio

La determinación de las afinidades de los compuestos por proteínas que contienen uno o más triptófanos se puede medir monitorizando la emisión de fluorescencia en modo directo. Las medidas en función de las cantidades de proteína disponibles se realizan manualmente en una cubeta en un espectrofluorómetro de conteo de fotones ISS-PC1, o automáticamente en placas de pocillos en un dispositivo lector de placas de fluorescencia. Las titulaciones de fluorescencia se realizan a 20 °C en el amortiguador de ensayo de unión escogido, usando una concentración de proteína constante definida frente a variaciones de concentración de ligando. Se añadieron pequeñas alícuotas de concentración conocida de ligando solubilizadas en DMSO, y la fluorescencia, excitada a 280 nm, se registró a 340 nm. La intensidad de fluorescencia se corrigió para la dilución de proteínas y para el efecto del filtro (Birdsall et al.). La intensidad de fluorescencia corregida se representó frente a la concentración de ligando, y se ajustó usando una función sigmoidea de cuatro parámetros, a partir de la cual se calculó la constante de disociación de equilibrio Kd usando la ley de acción de masas suponiendo un complejo proteína-ligando 1:1 (Eftink, 1997).

Procedimiento

1) Optimice de los parámetros de medida para minimizar el consumo de proteína y minimizar el efecto de dilución y el contenido de DMSO.

2) Mida la titulación de la proteína frente al ligando en al menos 12 etapas de titulación, para obtener un buen ajuste de la curva S

3) Repita las mismas medidas de titulación con el ligando solo, para permitir la corrección.

4) Verifique la estabilidad de la proteína una vez mediante titulación frente a DMSO solo.

5) Determine los coeficientes de extinción molar del ligando a 280 y 340 nm con ayuda de un espectrofotómetro UV.

6) Use la plantilla de Excel para la corrección de los datos brutos medidos

Use el software GraphPad Prism para el ajuste de unión cuadrático y la evaluación de KD.

Tabla 8: Proteína - amortiguadores, Compuesto de referencia: talidomida, Contergan, Suflanton

Lote de proteína n.º	Cereblon_17_13
Nombre del constructo	hCereblon(M1-1.442)_hDDB1(M1-H1140)
Concentración	2,54 mg/ml
MW	180180 Da
Coefficiente de extinción molar	$\epsilon_{280} = 165045 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$
Amortiguador de almacenamiento	20 mM de MES, pH 6,5 200 mM de NaCl, 1 mM de TCEP
Amortiguador de ensayo	50 mM de Hepes 7,4 200 mM de NaCl

Tabla 9: Ajustes

Dispositivo	ISS-PC1
Longitud de onda de excitación [nm]	280
Longitud de onda de emisión [nm]	340
Cubeta	Hellma 115F-QS
Volumen [µl]	500

Preparación de proteína:

Tabla 10: Preparación de proteína

Volumen de proteína [µl]	Amortiguador de volumen [µl]	Concentración de proteína [M]
1,8 a 2,54 mg/ml	498,2	5,0 E-8

Tabla 11: Etapas de titulación

C Lig [M]	C Alícuota [M]	V Alícuota [µl]	C Prot [M]	Factor de dilución
1E-10	1,0E-07	0,5	4,995E-08	1,001
1,1E-09	1,0E-06	0,5	4,990E-08	1,002
3,1E-09	1,0E-06	1	4,980E-08	1,004
5,1E-09	1,0E-06	1	4,970E-08	1,006
1,51E-08	1,0E-05	0,5	4,965E-08	1,007
2,51E-08	1,0E-05	0,5	4,960E-08	1,008
4,51E-08	1,0E-05	1	4,950E-08	1,01
6,51E-08	1,0E-05	1	4,941E-08	1,012
1,651E-07	1,0E-04	0,5	4,936E-08	1,013
3,651E-07	1,0E-04	1	4,926E-08	1,015
5,651E-07	1,0E-04	1	4,916E-08	1,017
7,651E-07	1,0E-04	1	4,907E-08	1,019
9,651E-07	1,0E-04	1	4,897E-08	1,021
1,9651E-06	1,0E-03	0,5	4,892E-08	1,022
2,9651E-06	1,0E-03	0,5	4,888E-08	1,023
1,29651E-05	1,0E-02	0,5	4,883E-08	1,024
2,29651E-05	1,0E-02	0,5	4,878E-08	1,025
4,29651E-05	1,0E-02	1	4,869E-08	1,027
6,29651E-05	1,0E-02	1	4,859E-08	
8,29651E-05	1,0E-02	1	4,850E-08	1,031

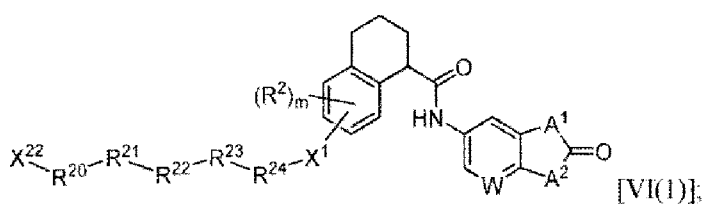
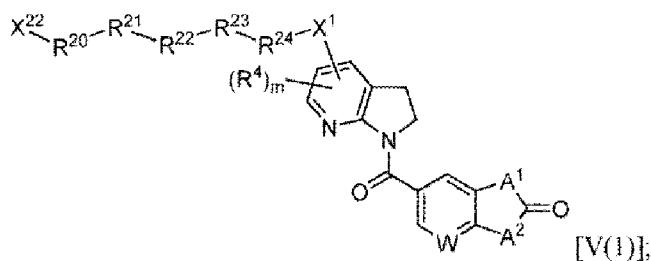
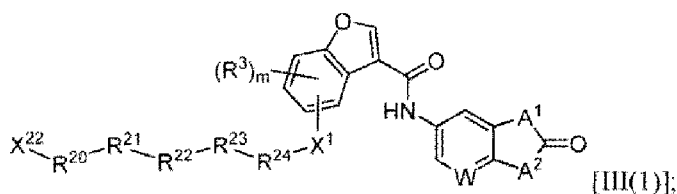
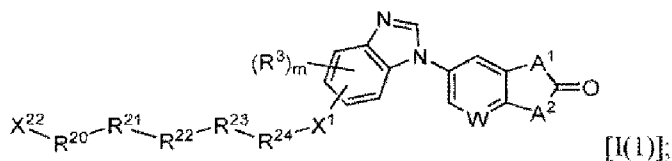
Tabla 12: afinidades de los ejemplos por la proteína CRBN

Ej.	Nombre	Fluorescencia h-Cereblon_DDB1 media Kd_EQ (µM)
1	N-(2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-il)benzamida	0,004
2	N-(2-oxoindolin-5-il)furan-2-carboxamida	0,007
3	2-(2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-6-il)acetamida	0,014
4	2-isopropil-N-metil-1-(2-oxoindolin-6-il)bencimidazol-5-carboxamida	0,002
5	2-isopropil-N-metil-1-(2-oxoindolin-5-il)bencimidazol-5-carboxamida	0,003
6	6-(2-aminoanilino)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona	< 0,001
7	6-(2-isopropilbencimidazol-1-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona	0,019
8	6-(2-aminoanilino)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona	0,008
9	6-(2-isopropilbencimidazol-1-il)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona	0,108
10	2-oxo-N-fenilindolin-5-carboxamida	0,091
11	2-oxo-N-fenil-3H-1,3-benzoxazol-6-carboxamida	0,054
12	N-(1-acetil-4-piperidil)-2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-carboxamida	0,006
13	6-(indolin-1-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona	0,004
14	6-(2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona	0,024
15	2-oxo-N-fenil-3H-1,3-benzotiazol-6-carboxamida	0,079
16	6-(indolin-1-carbonil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona	0,028
17	5-(indolin-1-carbonil)indolin-2-ona	0,015
18	2-oxo-N-fenil-3H-oxazol[4,5-b]piridin-6-carboxamida	0,024
19	N-(1-acetil-4-piperidil)-2-oxo-3H-oxazol[4,5-b]piridin-6-carboxamida	0,007
20	5-(indolin-1-carbonil)-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona	0,013
21	3,3-difluoro-5-(2-isopropilbencimidazol-1-il)indolin-2-ona	< 0,001
22	6-(4-hidroxiisoindolin-2-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona	0,002
23	6-(4-nitroisoindolin-2-carbonil)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona	0,014
24	N-(3,3-difluoro-2-oxo-indolin-5-il)tetralin-1-carboxamida	0,028
25	N-(3,3-difluoro-2-oxo-indolin-5-il)benzofuran-3-carboxamida	0,052
26	2-isopropil-N-metil-1-(2-oxo-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-5-il)bencimidazol-5-carboxamida	0,007
27	5-(2-isopropilbencimidazol-1-il)-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona	< 0,001

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para los fines de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para una persona con conocimientos normales en la técnica, a la luz de la enseñanza de esta invención, que se pueden realizar ciertos cambios y modificación a la misma sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

m es 0, 1, o 2;

20 A1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CH2-, -CF2- y -NH-, y A2 es -CH2-; o

A1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CH2-, y -CF2-, y A2 es -NH-;

25 W es CH o N;

X1 se selecciona de enlace, NR34, CH2, CHR34, C(R34)2, O, y S;

30 X22 es halo, -NH2, -NHR34, -N(R34)2, hidroxilo, tiol, -B(OH)2, -Sn(R36)3, -Si(R36)3, - OS(O)2alquilo, - OS(O)2haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, etinilo, etenilo, -C(O)H, -NR34C(O)alqueno, - NR34C(O)alquino, ciano, - SC(O)alquilo, OC(O)alquilo, heterociclo, -C(O)OH, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, alifático, heteroalifático, o carbocíclico;

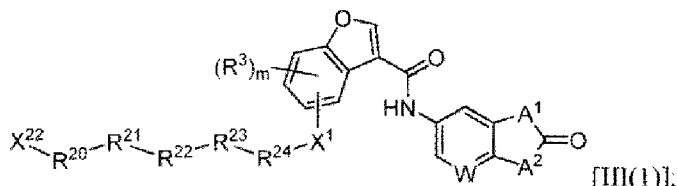
35 R2 se selecciona independientemente en cada caso de: -(CH2)0-1-(cicloalquilo C3-7)-arilo sustituido con R10; -(CH2)0-1-(cicloalquilo C3-7)-arilo; -(CH2)0-1-arilo sustituido con R10; -(CH2)0-1-arilo; -(CH2)0-1-cicloalquilo C3-7 sustituido con R10; -(CH2)0-1-cicloalquilo C3-7; -(CH2)0-1-heteroarilo sustituido con R9; -(CH2)0-1-heteroarilo; -C(=O)alquilo C1-6; -C(=O)-N(R7,R8); -C(=O)Oalquilo C1-6; -alcoxi C1-6; -alquilo C1-6; -CH2-O-(CH2)0-1-arilo sustituido con R10; -CH2-O-(CH2)0-1-arilo; -O-(CH2)0-1-arilo; -halógeno; -halógeno-alquilo C1-6; -hidroxi-alquilo C1-6; -N(R5,R6); -NO2; -NH-C(=O)alquilo C1-6; y -SO2-N(R5,R6);

- 5 R3 se selecciona independientemente en cada caso de: -(CH₂)₀₋₁-(cicloalquilo C3-7)-arilo sustituido con R10; -(CH₂)₀₋₁-(cicloalquilo C3-7)-arilo; -(CH₂)₀₋₁-arilo sustituido con R10; -(CH₂)₀₋₁-arilo; -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C3-7 sustituido con R10; -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C3-7; -(CH₂)₀₋₁-heteroarilo sustituido con R9; -(CH₂)₀₋₁-heteroarilo; -(CH₂)₀₋₁-heterocicloalquilo; -C(=O)alquilo C1-6; -(CH₂)₀₋₂-C(=O)-N(R7,R8); -C(=O)Oalquilo C1-6; -alcoxi C1-6; -alquilo C1-6; -OH; -NO₂; -alquilo C1-6-N(R11)-C(=O)-R12; -CH₂-O-(CH₂)₀₋₁-arilo sustituido con R10; -CH₂-O-(CH₂)₀₋₁-arilo; -O-(CH₂)₀₋₁-arilo; -halógeno; -halógeno-alquilo C1-6; -hidroxi-alquilo C1-6; -hidroxi-alquilo C1-6-arilo; -N(R5,R6); -NH-C(=O)alquilo C1-6; -NH-C(=O)Oalquilo C1-6; y =O, según lo permita la valencia;
- 10 R4 se selecciona independientemente en cada caso de: -(CH₂)₀₋₁-(cicloalquilo C3-7)-arilo sustituido con R10; -(CH₂)₀₋₁-(cicloalquilo C3-7)-arilo; -(CH₂)₀₋₁-arilo sustituido con R10; -(CH₂)₀₋₁-arilo; -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C3-7 sustituido con R10; -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C3-7; -(CH₂)₀₋₁-heteroarilo sustituido con R9; -(CH₂)₀₋₁-heteroarilo; =O, según lo permita la valencia; -C(=O)alquilo C1-6; -C(=O)-N(R7,R8); -C(=O)Oalquilo C1-6; -alcoxi C1-6; -alquilo C1-6; -CH₂-O-(CH₂)₀₋₁-arilo sustituido con R10; -CH₂-O-(CH₂)₀₋₁-arilo; -halógeno; -halógeno-alquilo C1-6; -hidroxi-alquilo C1-6; -N(R5,R6); y -NH-C(=O)alquilo C1-6;
- 15 R5 y R6 se seleccionan independientemente en cada caso de H, alquilo C1-6 y fenilo;
- o R5 y R6, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo;
- 20 R7 y R8 se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C1-6;
- o R7 y R8, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo;
- 25 R9 se selecciona independientemente en cada caso de alcoxi C1-6, alquilo C1-6, halógeno, halógeno-alquilo C1-6, heteroarilo y heteroarilo sustituido con alquilo C1-6 o alcoxi C1-6;
- R10 se selecciona independientemente en cada caso de alcoxiC1-6, alquilo C1-6, alquil C1-6-alcoxi C1-6, halógeno, y halógeno-alquilo C1-6;
- 30 R11 se selecciona independientemente en cada caso de H y alquilo C1-6;
- R12 se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-7;
- 35 R34 y R34' se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquínilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterociclo C3-C6, arilo, heteroarilo, -(CO)R36, -(CS)R36, -(C=NH)R36, -(SO)R36, y -(SO₂)R36;
- 40 R36 se selecciona independientemente en cada caso de hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquínilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterociclo C3-C6, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C1-C6, tio, tioalquilo C1-C6, -NH₂, -NH(alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, heterociclo C3-C7, arilo, o heteroarilo), y -N(independientemente alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, heterociclo C3-C7, arilo, o heteroarilo)₂;
- 45 R20, R21, R22, R23, y R24 son independientemente un grupo enlazante divalente o multivalente, seleccionado en cada aparición de un enlace covalente, alquilo, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, -C(S)-, -SO₂-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(alquilo)C(O)-, -C(O)N(alquilo)-, -O-, -S-, -NH-, -N(alquilo)-, -CH(-O-R26)-, -CH(-NR₃₄R_{34'})-, -C(-O-R26)alquilo-, -C(-NR₃₄R_{34'})alquilo-, -C(R₄₀R₄₀)-, -alquilo(R27)-alquilo(R28)-, -C(R27R28)-, -P(O)(OR26)O-, -P(O)(OR26)-, -NR₃₄C(O)NR_{34'}-, alqueno, haloalquilo, alcoxi, alquínioheteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, alifático, heteroalifático, heteroarilo, ácido láctico, ácido glicólico, carbociclo, -(etilenglicol)1-6-, - (ácido láctico-co-glicólico)1-6-, -(propilenglicol)1-6-, -O-(CH₂)₁₋₁₂-O-, -NH-(CH₂)₁₋₁₂-NH-, -NH-(CH₂)₁₋₁₂-O-, -O-(CH₂)₁₋₁₂-NH-, -S-(CH₂)₁₋₁₂-O-, -O-(CH₂)₁₋₁₂-S-, -S-(CH₂)₁₋₁₂-S-, -S-(CH₂)₁₋₁₂-NH-, o -NH-(CH₂)₁₋₁₂-S-;
- 50 cada uno de R20, R21, R22, R23, y R24 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R101;
- 55 en la que al menos uno de R20, R21, R22, R23, y R24 no es un enlace;
- 60 R101 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, CN, -COOalquilo, COOH, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, NH₂, NHalquilo, N(alquilo)₂, alifático, y heteroalifático;
- R26 se selecciona de hidrógeno, alquilo, silano, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino; arilo, heteroarilo, heterocíclico, alifático y heteroalifático;
- 65 R27 y R28 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amina, o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C(O), C(S), C=CH₂, un espirocarbociclo de C3-C6, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6

miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, o forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos; y

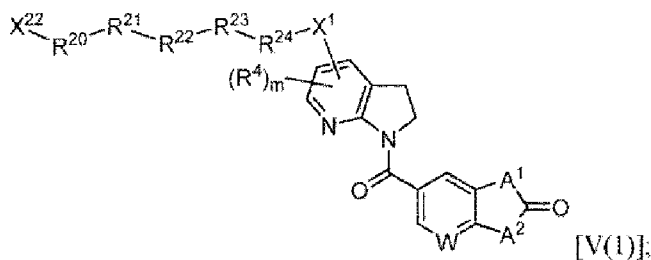
R40 se selecciona en cada caso de: hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -NH(alifático, incluido alquilo), -N(alifático, incluido alquilo)₂, -NHSO₂(alifático, incluido alquilo), -N(alifático, incluido alquilo)SO₂alquilo, -NHSO₂(arilo, heteroarilo o heterocíclico), -N(alquilo)SO₂(arilo, heteroarilo o heterocíclico), -NHSO₂alquenilo, -N(alquilo)SO₂alquenilo, -NHSO₂alquinilo, -N(alquilo)SO₂alquinilo, haloalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocíclico, y carbocíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula III(1):



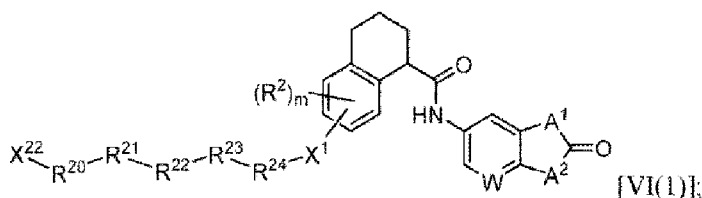
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula V(1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula VI(1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que A1 se selecciona del grupo que consiste en -O- y -NH-, y A2 es -CH₂-.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que A1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CH₂-, -CF₂-, y A2 es -NH-.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que W es CH.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que W es N.

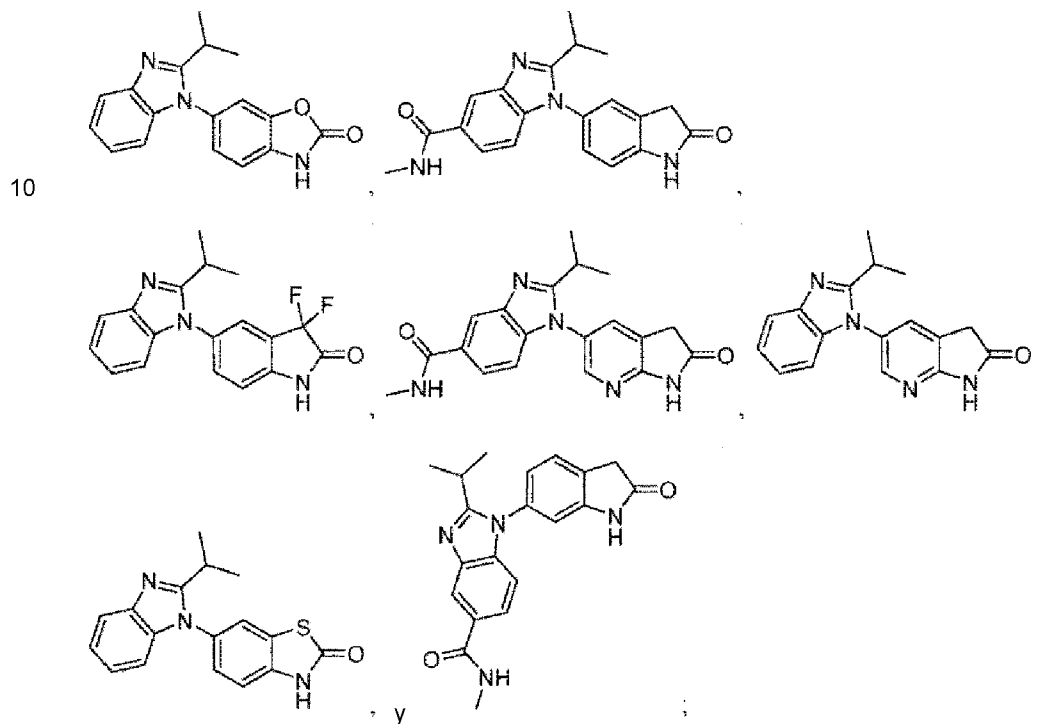
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R2 se selecciona independientemente en cada caso de: -halógeno; halógeno-alquilo C1-6; hidroxi-alquilo C1-6; -N(R5,R6); -NO₂; -NH-C(=O)alquilo C1-6; y -SO₂-N(R5,R6).

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R3 se selecciona independientemente en cada aparición de: -C(=O)alquilo C1-6; -(CH₂)₀₋₂-C(=O)-N(R7,R8); -C(=O)Oalquilo C1-6; -alcoxi C1-6; -alquilo C1-6; -OH; -NO₂; -alquilo C1-6-N(R11)-C(=O)-R12; -CH₂-O-(CH₂)₀₋₁-arilo sustituido con R10; -CH₂-O-(CH₂)₀₋₁-arilo; -O-(CH₂)₀₋₁-arilo; -halógeno; -halógeno-alquilo C1-6; -hidroxi-alquilo C1-6; -hidroxi-alquil C1-6-arilo; -N(R5,R6); -NH-C(=O)alquilo C1-6; y -NH-C(=O)Oalquilo C1-6.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R5 y R6 se seleccionan independientemente en cada caso de H, alquilo C1-6 y fenilo.

5 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R y R8 se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C1-6.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en un método de tratamiento de la proliferación celular anormal en un sujeto humano que lo necesita.