

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 903 182**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2018 PCT/CN2018/091083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018 WO18228435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2018 E 18818915 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.12.2021 EP 3640250**

54 Título: **Compuesto como inhibidor GLS1**

30 Prioridad:

13.06.2017 CN 201710444039

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

31.03.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIAO, YONGGANG;
LIU, CHAONAN;
WEI, CHANGQING;
WU, HAO y
CHEN, SHUHUI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 903 182 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

Compuesto como inhibidor GLS1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos como inhibidores de GLS1, específicamente, se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnicas anteriores

10 La glutamina es el aminoácido no esencial más abundante del cuerpo humano. Parte de la glutamina se absorbe de la circulación por amidación de ácido glutámico y amoníaco derivado del metabolismo de las purinas, parte de la glutamina se produce por transaminación de α -cetoglutarato derivado de glucosa y posterior amidación. La glutaminasa 1 (GLS1) puede promover la descomposición de la glutamina en iones de amonio y ácido glutámico y el ácido glutámico se convierte posteriormente en α -KG (α -cetoglutarato) por la deshidrogenasa del ácido glutámico, y después α -KG entra al ciclo de TCA (ciclo del ácido tricarbóxico) para proporcionar energía y fuentes de material macromolecular. Más importante aún, la fuente de carbono producida por el metabolismo de la glutamina apoya la síntesis de OAA (ácido oxaloacetato), acetil-CoA y ácido cítrico, y la adipogénesis, al tiempo que proporciona una fuente de nitrógeno para apoyar la síntesis de purina, pirimidina y ADN y NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) y GSH (glutación) para mantener la homeostasis redox. La glutamina actúa como un precursor para la síntesis de muchos aminoácidos, proteínas, nucleótidos y otras moléculas biológicamente importantes.

15 La glutamina juega un papel clave en el crecimiento y la proliferación celular. Es bien sabido que las células cancerosas utilizan glucosa para producir ATP (trifosfato de adenosina) a través de la glucólisis aeróbica de manera disipativa. Al mismo tiempo, para lograr una proliferación rápida, las células cancerosas deben utilizar otra fuente de energía, la fosforilación por oxidación de glutamina, para producir ATP. Debido a la pérdida continua de citrato del ciclo del TCA en las células en proliferación, especialmente en las células cancerosas, es necesario complementar una gran cantidad de intermedios del TCA y el consumo de glutamina aumenta por las necesidades anabólicas. En comparación con los tejidos normales, la demanda de glutamina aumenta y el consumo se acelera en la mayoría de las células cancerosas, y la actividad de GLS1 también es mucho mayor que en las células normales. El metabolismo de la glutamina aumentado no solo proporciona energía y sustrato para el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas, sino que también hace que la glutamina sea un candidato eficaz en el tratamiento del cáncer.

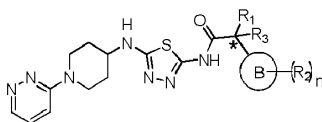
20 La restricción del metabolismo de la glutamina puede inhibir eficazmente el crecimiento de las células cancerosas. Como primera enzima clave para el metabolismo de la glutamina, el inhibidor específico de GLS1 puede inducir la muerte celular en las células cancerosas. Dos inhibidores de la glutaminasa reportados, CB-839 desarrollado por Calithera Biosciences, y el compuesto 968 desarrollado por la Universidad de Cornell, se encuentran en ensayos clínicos.

25 Los documentos WO2017093299A1, WO2016054388A1 y WO2015101957A3 han divulgado diferentes compuestos que pueden usarse para inhibir las glutaminas, por ejemplo, GLS1.

30 En la actualidad, todavía existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de glutaminasa para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular.

Contenido de la presente invención

35 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

40 en donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, cada uno de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con R y el número de R es 1, 2 o 3;

R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, cada uno de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con R y el número de R es 1, 2 o 3;

45 R₃ se selecciona de H; o R₁ y R₃ están enlazados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

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

n se selecciona de 0, 1, 2 o 3;

R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, cada uno de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con R' y el número de R' es 1, 2 o 3;

R' se selecciona de F, Cl, Br, I, OH y NH₂;



5 cuando R₁ se selecciona de H o R₁ y R₃ están enlazados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆, entonces el átomo de carbono con "*" no es un átomo de carbono quiral;

cuando R₁ no se selecciona de H, entonces el átomo de carbono con "*" es un átomo de carbono quiral, y el compuesto representado por la fórmula (I) existe en forma de un solo enantiómero de (R) o (S) o está enriquecido en un enantiómero;



10 el "hetero" del heteroalquilo C₁₋₆ y heteroarilo de 5-6 miembros se selecciona del grupo que consiste en N, -O-, -S- y -NH-;

el número anterior de heteroátomos o grupos de heteroátomos se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 o 4.

15 En algunas realizaciones de la presente invención, en el compuesto, el enantiómero S del mismo, el enantiómero R del mismo o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R' y el número de R' es 1, 2 o 3.



En algunas realizaciones de la presente invención, en el compuesto, el enantiómero S del mismo, el enantiómero R del mismo o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, Et y , cada uno de Me, Et y  está opcionalmente sustituido con R' y el número de R' es 1, 2 o 3.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, en el compuesto, el enantiómero S del mismo, el enantiómero R del mismo o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R se selecciona del grupo que consiste

en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, CF₃, Et,  y .



25 En algunas realizaciones de la presente invención, el R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R y el número de R es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones de la presente invención, el R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br,

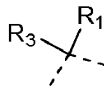


I, OH, NH₂, Me, CF₃, Et,  y .

30 En algunas realizaciones de la presente invención, el R₂ anterior se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, está opcionalmente sustituido con R, y el número de R es 1, 2 o 3.

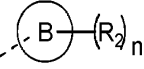
En algunas realizaciones de la presente invención, el R₂ anterior se selecciona independientemente del grupo que

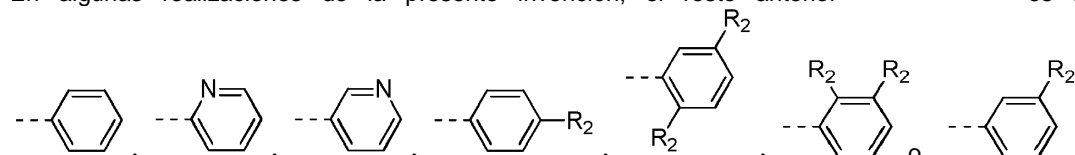
consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, CF₃, Et,  y .

En algunas realizaciones de la presente invención, n se selecciona entre 0, 1 o 2.

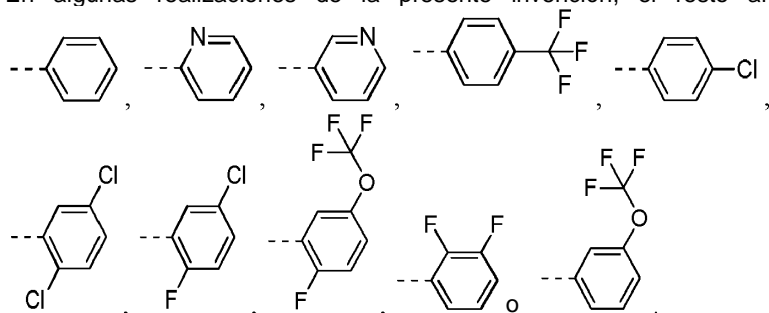
En algunas realizaciones de la presente invención, el resto anterior  es seleccionado de , .

35 En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo B anterior se selecciona de: fenilo, piridina.

En algunas realizaciones de la presente invención, el resto anterior  es seleccionado de



En algunas realizaciones de la presente invención, el resto anterior $\text{---} \text{B} \text{---} (\text{R}_2)_n$ es seleccionado de



5 En algunas realizaciones de la presente invención, en el compuesto, el enantiómero S del mismo, el enantiómero R del mismo o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R' y el número de R' es 1, 2 o 3, y otras variables son como se definen en la presente invención.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, en el compuesto, el enantiómero S del mismo, el enantiómero R del mismo o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, Et y $\text{---} \text{O} \text{---}$, cada uno de Me, Et y $\text{---} \text{O} \text{---}$ está opcionalmente sustituido con R' y el número de R' es 1, 2 o 3, y otras variables son como se definen en la presente invención.

15 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto, el enantiómero S del mismo, el enantiómero R del mismo o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, CF₃, Et, $\text{---} \text{O} \text{---}$ y $\text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(\text{F})_3$, y otras variables son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, el R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R y el número de R es 1, 2 o 3 y otras variables son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, el R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, CF₃, Et, $\text{---} \text{O} \text{---}$ y $\text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(\text{F})_3$, y otras variables son como se definen en la presente invención.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, el R₂ anterior se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R, el número de R es 1, 2 o 3, y otras variables son como se definen en la presente invención.

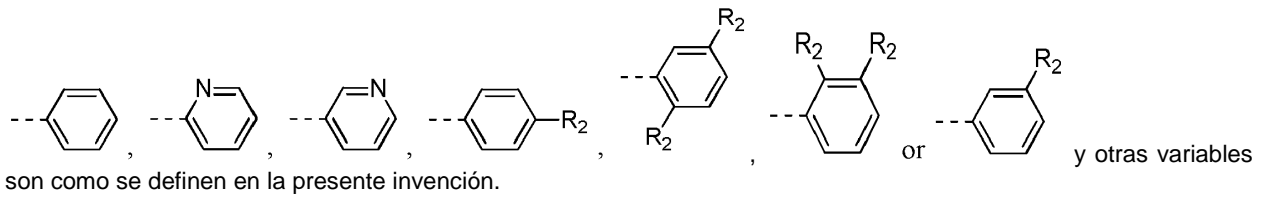
25 En algunas realizaciones de la presente invención, el R₂ anterior se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Yo, CF₃, $\text{---} \text{O} \text{---}$ y $\text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(\text{F})_3$, y otras variables son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, el n anterior se selecciona de 0, 1 o 2, y otras variables son como se definen en la presente invención.

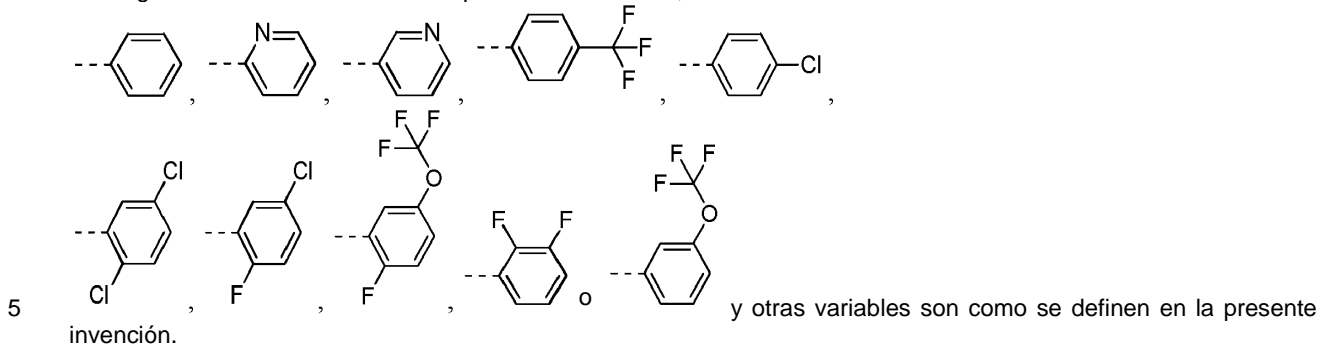
En algunas realizaciones de la presente invención, el resto anterior $\text{---} \text{B} \text{---} (\text{R}_2)_n$ es seleccionado de $\text{---} \text{R}_3 \text{---} \text{R}_1$, $\text{---} \text{R}_1$, $\text{---} \text{R}_2$, $\text{---} \text{R}_3$, $\text{---} \text{R}_1 \text{---} \text{R}_2$, $\text{---} \text{R}_1 \text{---} \text{R}_3$, $\text{---} \text{R}_2 \text{---} \text{R}_3$, $\text{---} \text{R}_1 \text{---} \text{R}_2 \text{---} \text{R}_3$, y otras variables son como se definen en la presente invención.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo B anterior se selecciona de: fenilo, piridina y otras variables son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, el resto anterior $\text{---} \text{B} \text{---} (\text{R}_2)_n$ es seleccionado de

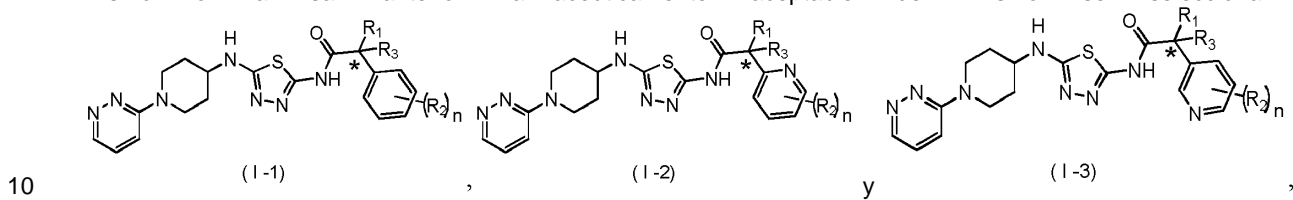


En algunas realizaciones de la presente invención, el resto anterior $\text{---}(\text{B})\text{---}(\text{R}_2)_n$ es seleccionado de



Algunas realizaciones de la presente invención se obtienen combinando arbitrariamente las variables anteriores.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto, el enantiómero S del mismo, el enantiómero R del mismo o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de



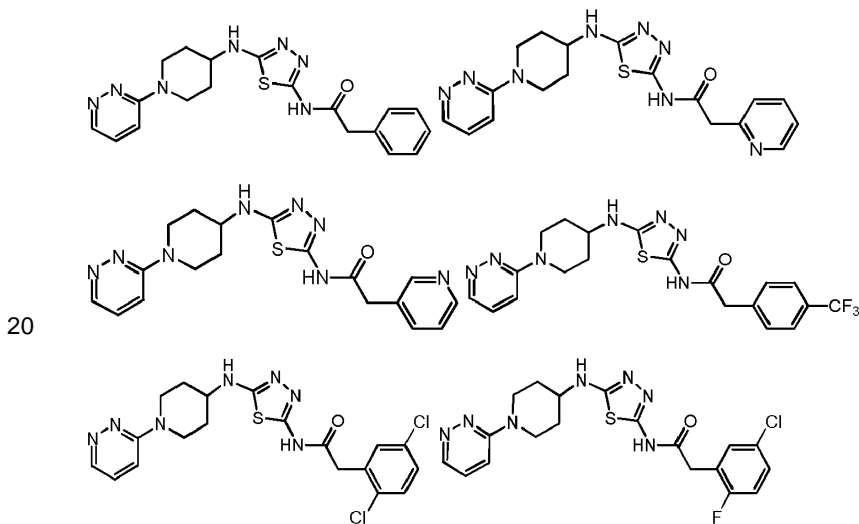
en donde,

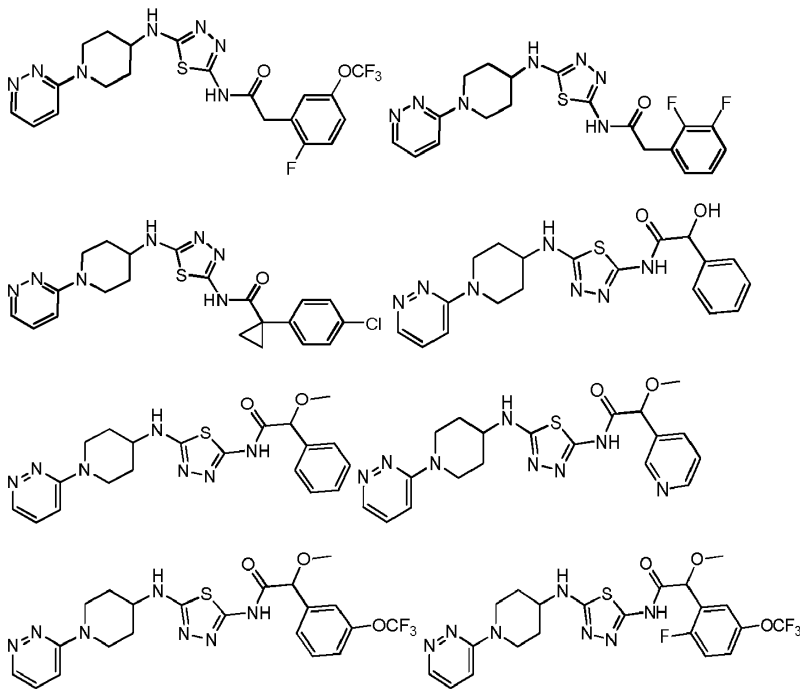
n, R₁, R₂, R₃ son como se definen en la presente invención.

Cuando R₁ se selecciona de H o R₁ y R₃ están enlazados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆, entonces el átomo de carbono con "*" no es un átomo de carbono quiral;

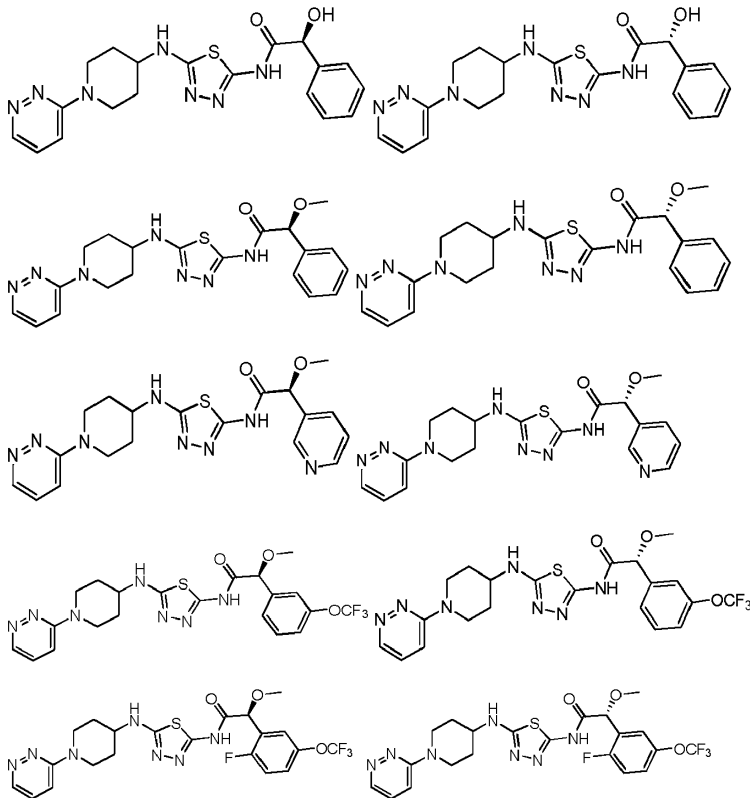
15 cuando R₁ no se selecciona de H, entonces el átomo de carbono con "*" es un átomo de carbono quiral, y el compuesto representado por la fórmula (I-1), (I-2) o (I-3) existe en forma de un solo enantiómero de (R) o (S) o está enriquecido en un enantiómero.

La invención también proporciona los siguientes compuestos:





5 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto anterior se selecciona de:



10

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

La presente invención también proporciona el compuesto o la sal anterior farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición anterior para uso en el tratamiento del cáncer.

Definición y descripción

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos cuando se usan en las descripciones y reivindicaciones de la presente invención tienen los siguientes significados. Un término o frase específico no debería considerarse

5 Cuando un nombre comercial aparece en el presente documento, se pretende que se refiera a su correspondiente producto básico o ingrediente activo del mismo.

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en este documento en términos de aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales dentro del alcance de un juicio médico fiable, sin toxicidad excesiva, irritación, reacción alérgica u otros

10 problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente invención que se prepara haciendo reaccionar el compuesto que tiene un sustituyente específico de la presente invención con un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición a una base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de base en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluye una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio o sales similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición a un ácido poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de ácido en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, en donde el ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, hidrógenosulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; y una sal de ácido orgánico, en donde el ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, *p*-ácido toluensulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico y similares; y una sal de aminoácido (como arginina y similares) y una sal de un ácido orgánico como ácido glucurónico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente invención que contienen grupos funcionales tanto básicos como ácidos pueden convertirse en cualquier sal de adición a un ácido o base.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se puede preparar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante un método químico convencional. Generalmente, dicha sal se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.










El compuesto de la presente invención puede tener una forma geométrica o estereoisomérica específica. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, enantiómero (-) y (+), enantiómero (*R*) y (*S*), diastereoisómero, isómero-(*D*), isómero-(*L*) y mezcla racémica y otras mezclas, por ejemplo, una mezcla enriquecida en enantiómero o diastereoisómero, todas las cuales están englobadas dentro del alcance de la presente invención. El sustituyente tal como alquilo puede tener un átomo de carbono asimétrico adicional. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

A menos que se especifique lo contrario, el término "enantiómero" o "isómero óptico" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.

A menos que se especifique lo contrario, el término "isómero *cis-trans*" o "isómero geométrico" es causado por la incapacidad para girar libremente de un doble enlace o un enlace simple de átomos de carbono en el anillo.

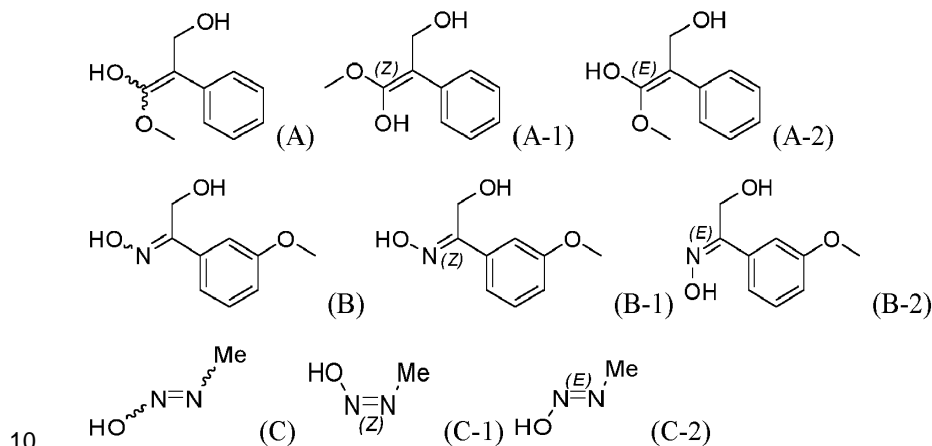
A menos que se especifique lo contrario, el término "diastereoisómero" se refiere a estereoisómeros en los que las moléculas tienen dos o más centros quirales y no son imágenes especulares entre sí.

45 A menos que se especifique lo contrario, "(*D*)" o "(+)" significa dextrorrotación, "(*L*)" o "(-)" significa levorrotación, "(*DL*)" o "(±)" significa racemización.

A menos que se especifique lo contrario, la configuración absoluta de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido en forma de cuña () y un enlace discontinuo en forma de cuña () , y la configuración relativa de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido recto () y un enlace punteado recto () . Una línea de onda () representa un enlace sólido en forma de cuña () o un enlace discontinuo en forma de cuña () , o representa un enlace sólido directo () o un enlace punteado recto () .

A menos que se especifique lo contrario, cuando existe una estructura de doble enlace en un compuesto, como el doble enlace carbono-carbono, el doble enlace carbono-nitrógeno y el doble enlace nitrógeno-nitrógeno, y cada átomo del doble enlace está conectado con dos sustituyentes diferentes (en el doble enlace que contiene un átomo de nitrógeno, un par de electrones solitarios en el átomo de nitrógeno se considera como un sustituyente al que está

conectado), si un átomo en un doble enlace en el compuesto está conectado con una línea ondulada () a su sustituyente, indica el isómero (Z), el isómero (E) o una mezcla de los dos isómeros del compuesto. Por ejemplo, la fórmula (A) indica que el compuesto está en forma de un solo isómero de fórmula (A-1) o fórmula (A-2) o una mezcla de dos isómeros de fórmula (A-1) y fórmula (A-2); la fórmula (B) indica que el compuesto está en forma de un solo isómero de fórmula (B-1) o fórmula (B-2) o una mezcla de dos isómeros de fórmula (B-1) y fórmula (B-2). La fórmula (C) indica que el compuesto está en forma de un solo isómero de fórmula (C-1) o fórmula (C-2) o una mezcla de dos isómeros de fórmula (C-1) y fórmula (C-2).



El compuesto de la presente invención puede estar presente en particular. A menos que se indique lo contrario, el término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere al hecho de que los diferentes isómeros funcionales están en equilibrio dinámico a temperatura ambiente y pueden convertirse rápidamente entre sí. Si son posibles los tautómeros (como en una disolución), se puede lograr el equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por transferencia de protones, como la isomerización de ceto-enol y la isomerización de imina-enamina. El tautómero de valencia incluye la transformación mutua de algunos electrones de enlace. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión entre dos tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.

A menos que se especifique lo contrario, el término "enriquecido en un isómero", "enriquecido en isómero", "enriquecido en un enantiómero" o "enriquecido en enantiómero" se refiere al contenido de uno de los isómeros o enantiómeros es menos del 100%, y el contenido del isómero o enantiómero es 60% o más, o 70% o más, u 80% o más, o 90% o más, o 95% o más, o 96% o más, o 97% o más, o 98% o más, o 99% o más, o 99,5% o más, o 99,6% o más, o 99,7% o más, o 99,8% o más, o 99,9% o más.

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

El isómero *D* y *L* o el isómero (*R*) y (*S*) activo ópticamente se puede preparar usando síntesis quirál o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se va a obtener un tipo de enantiómero de cierto compuesto de la presente invención, el enantiómero puro deseado se puede obtener mediante síntesis asimétrica o acción derivada del auxiliar quirál seguido de separación de la mezcla diastereomérica resultante y escisión del grupo auxiliar. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (como amino) o un grupo funcional ácido (como carboxilo), el compuesto reacciona con un ácido o base ópticamente activo apropiado para formar una sal del isómero diastereomérico que después se somete a resolución diastereomérica mediante el método convencional en la técnica para dar el enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereoisómero generalmente se aíslan mediante cromatografía que usa una fase estacionaria quirál y opcionalmente se combina con un método derivado químico (tal como carbamato generado a partir de amina). El compuesto de la presente invención puede contener una proporción no natural de isótopo atómico en uno o más que un(os) átomo(s) que constituye(n) el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede marcarse radiactivamente con un isótopo radiactivo, como el tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). Para otro ejemplo, el hidrógeno puede ser reemplazado por hidrógeno pesado para formar un fármaco deuterado, y el enlace compuesto de bario y carbono es más fuerte que el enlace compuesto por hidrógeno y carbono comunes. En comparación con los fármacos sin deutar, los fármacos deuterados tienen efectos secundarios reducidos y estabilidad del fármaco aumentada, eficacia mejorada y una vida media biológica del fármaco prolongada. Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención. "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o condición subsiguiente puede ocurrir pero no es un requisito, que el término incluye el caso en el que ocurre el evento o condición y el caso en el que no ocurre el evento o condición.

El término "sustituido" significa que uno o más de un átomo de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos con el sustituyente, incluidas las variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es un oxígeno (es decir, =O), significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. Las posiciones en un anillo aromático no se pueden sustituir con una cetona. El término

5 "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar sustituido con un sustituyente o no, a menos que se especifique lo contrario, el tipo y número del sustituyente puede ser arbitrario siempre que sea químicamente alcanzable.

Cuando cualquier variable (tal como R) aparece en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de la variable en cada caso es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R, en donde la definición de R en cada caso es

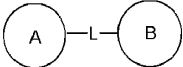
10 independiente. Además, se permite una combinación del sustituyente y/o la variante del mismo solo cuando la combinación da como resultado un compuesto estable.

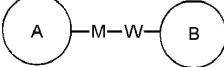
Cuando el número de un grupo de unión es 0, como $-(CRR)_0-$, significa que el grupo de unión es un enlace sencillo.

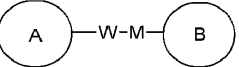
Cuando una de las variables se selecciona a partir de un enlace simple, significa que los dos grupos unidos mediante el enlace sencillo están conectados directamente. Por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace sencillo, la

15 estructura de A-L-Z es en realidad A-Z.

Cuando un sustituyente está vacante, significa que el sustituyente no existe, por ejemplo, cuando X está vacante en A-X, la estructura de A-X es en realidad A. Cuando el grupo de unión enumerativo no indica la dirección para la unión,

la dirección para la unión es arbitraria, por ejemplo, el grupo de unión L contenido en  es-MW-

después-MW- puede unir el anillo A y el anillo B para formar  en la misma dirección que el orden

20 de lectura de izquierda a derecha, y forma  en la dirección contraria al orden de lectura de izquierda a derecha. Las combinaciones de los grupos de unión, sustituyentes y/o variantes de los mismos son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

A menos que se especifique lo contrario, el término "hetero" representa un heteroátomo o un grupo heteroatómico (por ejemplo, un grupo atómico que contiene un heteroátomo), incluido el átomo excepto el carbono (C) y el hidrógeno (H) y el grupo atómico que contiene el heteroátomo anterior, por ejemplo, incluyendo oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, y el grupo formado por-C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- y-S(=O)N(H)-, cada uno de los cuales está

25 opcionalmente sustituido.

A menos que se especifique lo contrario, el término "anillo" se refiere a un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquino, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos. El así llamado anillo incluye un anillo simple, un anillo doble, un anillo en espiral, un anillo condensado o un anillo con puente. El número del átomo en el anillo se define generalmente como el número de miembro del anillo, por ejemplo, un "anillo de 5-7 miembros" significa que de 5 a 7 átomos están dispuestos en un anillo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Por tanto, un "anillo de 5-7 miembros" incluye, por ejemplo,

35 fenilo, piridinilo y piperidinilo; por otro lado, el término "anillo heterocicloalquilo de 5-7 miembros" incluye piridinilo y piperidinilo, pero excluyendo fenilo. El término "anillo" también incluye un sistema de anillo que contiene al menos un anillo, en el que cada anillo cumple independientemente la definición anterior.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que contiene un heteroátomo o un grupo heteroátomo, que puede ser saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) y puede contener átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde cualquiera de los heterociclos anteriores puede condensarse a un anillo benceno para formar un anillo bicíclico. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otros sustituyentes ya definidos aquí). El heterociclo se puede unir al grupo colgante de cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar una estructura estable. Si el compuesto resultante es estable, el heterociclo descrito en este documento puede tener una sustitución en una posición de carbono o nitrógeno. El átomo de nitrógeno del heterociclo está opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número total de átomos de S y O del heterociclo es más de 1, el heteroátomo no es adyacente entre sí. En otra realización preferida, el número total de átomos de S y O del heterociclo no es más de 1. Como se usa en este documento, el término "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico estable de 5,

50 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otros sustituyentes ya definidos en el presente documento). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). Vale la pena señalar que el número total de

átomos de S y O de un heterociclo aromático no es más de uno. El anillo con puente también se incluye en la definición del heterociclo. Un anillo con puente se forma cuando uno o más de un átomo (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Un anillo con puente preferido incluye, pero no se limita a, un átomo de carbono. Dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Vale la pena señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En un anillo con puente, el sustituyente del anillo también puede estar presente en el puente.

Los ejemplos del compuesto heterocíclico incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzomercaptofuranilo, benzomercaptofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, benzodihidropiranilo, cromeno, cinolinilo decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*] tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-soquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, hidroxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazina, fenotiazina, benzoxantínilo, fenoloxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperodonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-oxazolilo, piridoimidazolilo, pirido-tiazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, isotiazoliltienilo, tieno-oxazolilo, tieno-tiazolilo, tieno-imidazolilo, tienilo, triazinilo, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y compuestos espiró.

A menos que se especifique lo contrario, el término "hidrocarbilo" o sus hipónimos (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, etc.), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal, ramificada o cíclico o cualquier combinación de los mismos, pueden estar completamente saturados (por ejemplo, alquilo), mono o poliinsaturados (por ejemplo, alquenilo, alquinilo y arilo), pueden estar mono, di o polisustituidos, pueden ser monovalentes (por ejemplo, metilo), divalentes (por ejemplo, metileno) o multivalente (por ejemplo, metenilo), también puede incluir un grupo divalente o multivalente, tener un número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₂ indica de 1 a 12 átomos de carbono, C₁₋₁₂ se selecciona de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; C₃₋₁₂ se selecciona de C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂). El término "hidrocarbilo" incluye, pero no se limita a, hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático, el hidrocarbilo alifático incluye hidrocarbilo lineal y cíclico, incluye específicamente pero no se limita a alquilo, alquenilo y alquinilo. El hidrocarbilo aromático incluye, pero no se limita a, hidrocarbilo aromático de 6-12 miembros tal como fenilo, naftilo y similares. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado o una combinación de los mismos que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir un grupo divalente o multivalente. Los ejemplos del grupo hidrocarbilo saturado incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, terc-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y el homólogo o isómero de *n*-amililo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y otros grupos de átomos. El hidrocarbilo insaturado tiene uno o más de un doble o triple enlace. Los ejemplos de alquilo insaturado incluyen, entre otros, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo y más homólogos e isómeros superiores.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo, etc.), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado estable lineal, ramificado o cíclico o cualquier combinación de los mismos, que tiene un número especificado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término se refiere a un radical hidrocarbonado estable, de cadena lineal, ramificada o una combinación de los mismos que tiene un número especificado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización específica, un heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno opcionalmente está cuaternizado. El heteroátomo o grupo heteroátomo puede ubicarse en cualquier posición interior de un heterohidrocarbilo, incluida la posición en la que el hidrocarbilo se une a la parte restante de la molécula. Pero los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialquilo) se usan con el significado convencional y se refieren a un grupo alquilo conectado a la parte restante de la molécula vía un átomo de oxígeno, un amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Pueden estar presentes hasta dos heteroátomos consecutivos, como, -CH₂-NH-OCH₃.

A menos que se especifique lo contrario, el término "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, etc.) por sí mismo o en combinación con otro término se refiere a "hidrocarbilo" o "heterohidrocarbilo" ciclado. Además, para heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (por ejemplo, heteroalquilo y heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une a la posición restante de la molécula. Los ejemplos del cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahydro-tiofen-2-ilo, tetrahydro-tiofen-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, que puede estar monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$) o polisustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_3$), puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o multivalente (por ejemplo, metenilo). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (como *n*-propilo e isopropilo), butilo (como *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo), pentilo (como *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.
- 10 A menos que se especifique lo contrario, cicloalquilo incluye cualquier hidrocarbilo estable cíclico o policíclico, y cualquier átomo de carbono está saturado, puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, norbornanilo, [2.2.2]bicyclooctano, [4.4.0]bicyclodecanilo y similares.
- 15 El término "alcoxi" representa cualquier alquilo definido anteriormente que tiene un número especificado de átomos de carbono unidos por un puente de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, alcoxi C_{1-6} incluye alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentiloxi y *S*-pentoxi.
- 20 A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático poliinsaturado, puede ser mono, di o polisustituido, puede ser monovalente, divalente o multivalente, puede ser un anillo único o un anillo múltiple (por ejemplo, uno a tres anillos; en donde al menos un anillo es aromático), que están condensados entre sí o conectados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a un arilo (o anillo) que contiene de uno a cuatro heteroátomos. En un ejemplo ilustrativo, el heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno opcionalmente está cuaternizado. Un heteroarilo puede unirse a la parte restante de una molécula vía un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de arilo o heteroarilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, fenil-oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. El sustituyente de cualquiera de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo anteriores se selecciona del sustituyente aceptable descrito a continuación.
- 25 A menos que se especifique lo contrario, cuando arilo se combina con otros términos (tales como ariloxi, ariltio, arilalquilo), el arilo incluye el anillo de arilo y heteroarilo como se definió anteriormente. Por tanto, el término "aralquilo" pretendo incluir el grupo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, etc.) donde un arilo está unido a un alquilo, incluyendo un alquilo donde el átomo de carbono (por ejemplo, metileno) ha sido reemplazado por un átomo tal como oxígeno, por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloxi, 3-(1-naftiloxi) propilo y similares.
- 30 El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede ser reemplazado por otro grupo funcional o átomo mediante una reacción de sustitución (tal como una reacción de sustitución por afinidad). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo y yodo; grupo sulfonato, como mesilato, tosilato, *p*-bromobenzenosulfonato, *p*-toluenosulfonatos y similares; aciloxi, como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.
- 35 El término "grupo protector" incluye, pero no se limita a, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de tio". El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en el nitrógeno de un amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; acilo, como alcanolilo (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcoxicarbonilo, como *terc*-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); arilmetilo tal como bencilo (Bn), trilito (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo como trimetilsililo (TMS) y *terc*-butildimetilsililo (TBS) y similares. El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a: alquilo tal como metilo, etilo y *terc*-butilo; acilo como alcanolilo (por ejemplo, acetilo); arilmetilo como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); sililo tal como trimetilsililo (TMS) y *terc*-butil dimetil sililo (TBS) y similares.
- 40 El compuesto de la presente invención se puede preparar mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluida la siguiente realización enumerativa, la realización formada por la siguiente realización enumerativa en combinación con otros métodos de síntesis química y el reemplazo equivalente bien conocido por los expertos en la técnica. La realización preferida incluye, pero no se limita a, la realización de la presente invención.
- 45 El disolvente usado en la presente invención está disponible comercialmente. La presente invención emplea las siguientes abreviaturas: aq significa agua; HATU son las siglas de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-hexafluorofosfato de tetrametiluronio; EDC significa hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; m-CPBA significa ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq significa equivalente, equivalente; CDI significa carbonildiimidazol; DCM significa diclorometano; PE significa éter de petróleo; DIAD significa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF significa *N,N*-dimetilformamida; DMSO significa sulfóxido de dimetilo; EtOAc significa ésteres de ácido acético; EtOH

Etapa 3: El compuesto **1-4** (7,1 g, producto bruto) se añadió a ácido trifluoroacético (10 ml), la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, el compuesto objetivo **1-5** se concentró directamente para obtener un producto bruto. **MS ESI** calculado C₉H₁₄N₄ [M + H]⁺ 179, encontrado 179.

5 **Etapa 4:** El compuesto **1-5** (4,5 g, producto bruto) y el compuesto **1-6** (4,55 g, 25,25 mmol) se añadieron a etanol (45 ml), después se añadió bicarbonato de sodio (12,73 g, 151,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró directamente y el disolvente se evaporó para dar el compuesto bruto **1-7**. **MS ESI** calculado C₁₁H₁₅N₇ S [M + H]⁺ 278, encontrado 278.

10 **Etapa 5:** Se añadió hidróxido de potasio (3,25 g, 57,86 mmol) a metanol (30 ml) y después la mezcla se añadió lentamente a una disolución mixta del compuesto **1-8** (2 g, 10,52 mmol) y el compuesto **1-9** (3.19 g, 12,62 mmol) en metanol (20 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 19 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con terc-butil metil éter (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido a pH = 5 y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración, y el compuesto **1-10** se obtuvo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1). **¹H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,47 (s, 3 H), 4,83 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,40-7,44 (m, 2 H), 10,38 (brs, 1 H).

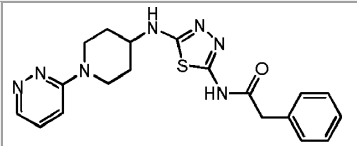
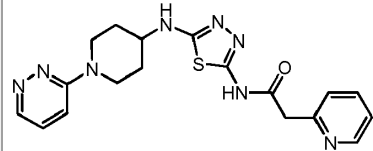
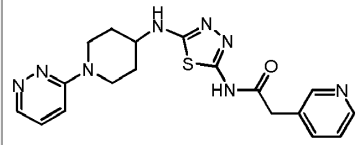
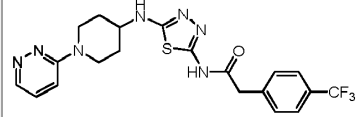
15 **Etapa 6:** El compuesto **1-7** (110,86 mg, 399,73 μmol), el compuesto **1-10** (0,2 g, 799,45 μmol) y diisopropiletilamina (154,98 mg, 1,20 mmol) se añadieron a DMF (2 ml), y después se añadió T3P (713,19 μL, 1,20 mmol, 50% de pureza), la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se separó mediante TLC preparativa (diclorometano: metanol = 20: 1), y después se resolvió mediante HPLC quiral (columna cromatográfica: AD (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % NH₃H₂O IPA]; B%: 35%-35%) para dar el compuesto **1** o **2**. **MS ESI** calculado C₂₁H₂₂ F₃N₇ O₃S [M + H]⁺ 510, encontrado 510. El isómero **1** (Ejemplo 1) tenía un tiempo de retención de 5,87 minutos; **¹H NMR** (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,50-1,64 (m, 2 H), 2,18 (ancho d, J = 10,04 Hz, 2 H), 3,17-3,29 (m, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,88-3,93 (m, 1 H), 4,33 (ancho d, J = 13,55 Hz, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,49-7,55 (m, 2 H), 8,47 (d, J = 3,51 Hz, 1 H).

20 El isómero **2** (Ejemplo 2) tuvo un tiempo de retención de 6,30 minutos; **¹H NMR** (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,18 (ancho d, J = 10,04 Hz, 2 H), 3,18-3,27 (m, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,88-3,93 (m, 1 H), 4,33 (ancho d, J = 13,55 Hz, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 7,27-7,33 (m, 2 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,48-7,55 (m, 2 H), 8,47 (d, J = 3,51 Hz, 1 H).

Los compuestos que se muestran en la Tabla 1 se pueden preparar con un método similar al compuesto **1** o **2**:

30

Tabla 1

Se utilizaron preparaciones comerciales de ácido carboxílico quiral en aquellos ejemplos con tiempos de retención quiral no especificados.		
Ejemplo	Estructura	LCMS
3		MS ESI calculado C ₁₉ H ₂₁ N ₇ OS [M + H] ⁺ 396, encontrado 396.
4		¹H NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,51-1,63 (m, 2 H), 2,26-2,30 (m, 2 H), 3,46-3,52 (m, 2 H), 3,99-4,03 (m, 1 H), 4,04-4,38 (m, 2 H), 7,95-8,09 (m, 5 H), 8,64-8,65 (m, 1 H), 8,65-8,67 (m, 1 H), 8,48 (d, J = 4,00 Hz, 1 H). MS ESI calculado C ₁₈ H ₂₀ N ₈ SO [M + H] ⁺ 397, encontrado 397.
5		MS ESI calculado C ₁₈ H ₂₀ N ₈ SO [M + H] ⁺ 397, encontrado 397.
6		MS ESI calculado C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₇ SO [M + H] ⁺ 464, encontrado 464.

7		MS ESI calculado $C_{19}H_{19}Cl_2N_7SO$ $[M + H]^+$ 464, encontrado 464.
8		MS ESI calculado $C_{19}H_{19}ClFN_7SO$ $[M + H]^+$ 448, encontrado 448.
9		¹H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,72-1,83 (m, 2 H) 2,27 (ancho d, J = 10,04 Hz, 2 H), 3,41-3,52 (m, 2 H), 3,92-4,03 (m, 3 H), 4,38 (ancho d, J = 13,80 Hz, 2 H), 7,20-7,32 (m, 2 H), 7,33-7,39 (m, 1 H), 7,97 (dd, J = 9,79, 4,77 Hz, 1 H), 8,06-8,11 (m, 1 H) 8,67 (d, J = 4,52 Hz, 1 H). MS ESI calculado $C_{20}H_{19}F_4N_7O_2S$ $[M + H]^+$ 498, encontrado 498.
10		MS ESI calculado $C_{19}H_{19}F_2N_7SO$ $[M + H]^+$ 432, encontrado 432.
11		MS ESI calculado $C_{21}H_{22}ClN_7SO$ $[M + H]^+$ 456, encontrado 456.
12		MS ESI calculado $C_{19}H_{21}N_7O_2S$ $[M + H]^+$ 412, encontrado 412.
13		¹H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,97-2,00 (m, 2 H), 2,28-2,32 (m, 2 H), 3,41-3,49 (m, 5 H), 3,55-3,59 (m, 1 H), 4,44 (d, J = 13,60 Hz, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 7,38-7,42 (m, 3 H), 7,49-7,51 (m, 2 H), 7,92-7,94 (m, 1 H), 8,04 (re, J = 9,20 Hz, 1 H), 8,61 (re, J = 4,40 Hz, 1 H). MS ESI calculado $C_{20}H_{23}N_7O_2S$ $[M + H]^+$ 426, encontrado 426.
14		¹H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,94-2,02 (m, 2 H), 2,28-2,32 (m, 2 H), 3,41-3,48 (m, 5 H), 3,54-3,56 (m, 1 H), 4,43 (d, J = 14,80 Hz, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 7,36-7,40 (m, 3 H), 7,49-7,51 (m, 2 H), 7,90-7,92 (m, 1 H), 8,04 (re, J = 9,20 Hz, 1 H), 8,61 (re, J = 4,40 Hz, 1 H). MS ESI calculado $C_{20}H_{23}N_7O_2S$ $[M + H]^+$ 426, encontrado 426.
15		MS ESI calculado $C_{19}H_{22}N_8O_2S$ $[M + H]^+$ 427, encontrado 427. (Columna quiral: Chiralcel OJ 250*30mm, 5 μ m; fase móvil: [0,1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 45%-45%, 4,86 minutos.
16		MS ESI calculado $C_{19}H_{22}N_8O_2S$ $[M + H]^+$ 427, encontrado 427. (Columna quiral: Chiralcel OJ 250*30mm, 5 μ m; fase móvil: [0,1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 45%-45%, 5,52 minutos.
17		¹H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,53-1,63 (m, 2 H), 2,19 (d, J = 10,00 Hz, 2 H), 3,20-3,27 (m, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,89-3,94 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 15,60 Hz, 2 H), 5,28 (s, 1 H), 7,29-7,33 (m, 2 H), 7,36-7,40 (m, 2 H), 7,43-7,47 (m, 1 H), 8,47 (d, J = 3,60 Hz, 1 H). MS ESI calculado $C_{21}H_{21}F_4N_7O_3S$ $[M + H]^+$ 528, encontrado 528. Columna quiral: DO (250 mm*30mm, 5 μ m); fase móvil: [0,1% NH_3H_2O IPA]; B%: 30%-30%, 4,71 minutos.

18		¹ HNMR(400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,40-1,53 (m, 2 H), 2,03-2,11 (m, 2 H), 3,06-3,17 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,75-3,85 (m, 1 H), 4,22 (ancho d, J = 13,80 Hz, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 7,14-7,32 (m, 4 H), 7,35 (ancho d, J = 5,27 Hz, 1 H), 8,33-8,37 (m, 1 H). MS ESI calculado C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₇ O ₃ S [M + H] ⁺ 528, encontrado 528. Columna quirál: DO (250 mm*30mm, 5 μm); fase móvil: [0,1% NH ₃ H ₂ O IPA]; B%: 30%-30%, 5,15 minutos.
-----------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Los reactivos e instrumentos se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2

Propósito	Nombre	Número de artículo de marca
Tampón	Tris-HCl (pH 8,0)	Invitrogen-15568025
	EDTA	Sigma E 6758
	K ₂ HPO ₄	Sigma-60353-250G
	TDT	Sigma-43815
	Triton X-100	Sigma-T9284-500mL
Experimento bioquímico	NAN ⁺	Sigma-N1636
	L-glutamina	Sigma-49419
	Glutamato deshidrogenasa (GLDH)	Roche-10197734001
	GLS-1, etiqueta His	BPS (BPS Biociencia)-71102
	Difosfato de adenosina	Sigma-01905-250MG-F
	DMSO	Sigma-D2650
Placas experimentales	Grenier Bio-one microclear de 384 pocillos	Grenier-781091
		Grenier-781090
Placas de compuesto ECHO	Placas de polipropileno de 384 pocillos con clasificación Labcyte Echo	Labcyte- LP0200
		Labcyte-P05525
Instrumentos	Labcyte ECHO 550 un dosificador acústico	Labcyte
	Multidrop Combi (Thermo)	Thermo
	Casete dispensador de punta de plástico estándar (Thermo)	Thermo-24072670
	SpectraMax 340PC	

5

Preparación de reactivos de reacción:

Los reactivos relevantes deben prepararse el día del experimento:

Preparación de tampón de ensayo IX

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

Preparación de disoluciones de componentes experimentales 2X:

Los reactivos se sacaron y se colocaron en hielo para que se derritieran naturalmente para su uso posterior;

15 Se usó tampón de ensayo IX para preparar la "disolución A" (la disolución A contiene: L-glutamina, NAD + (dinucleótido de nicotinamida y adenina) y GLDH (ácido glutámico deshidrogenasa)). Las concentraciones finales de cada componente en el sistema de reacción experimental final fueron L-glutamina 4,5 mM, NAD 2 mM + GLDH 4 U/mL.

Se usó tampón de ensayo IX para preparar "disolución B"--- disolución de enzima 2X (la disolución B contiene enzima GLS1). La concentración final de GLS1 en el sistema de reacción experimental final fue 2 nM.

Etapas experimentales:

Las placas experimentales son preparadas por Labcyte ECHO antes del experimento, que contienen las

concentraciones de gradiente de compuestos y la disolución de DMSO correspondiente:

Se sacaron las placas experimentales y se añadieron 20 µL de disolución B (disolución de enzima GLS1) a las columnas 2 a 23 de la placa experimental, después se añadieron 20 µL de tampón de ensayo a las columnas 1 y 24 como control mínimo en el sistema experimental.

- 5 Después, las placas experimentales se centrifugaron a 1000 rpm durante 30 segundos; y selló la membrana, y las placas se incubaron a 23°C durante 1 hora.

Después de la incubación de 1 hora, se añadieron 20 µL de disolución A a las columnas 1 a 24 de las placas experimentales (es decir, se añadieron muestras a toda la placa).

Las placas experimentales se centrifugaron a 1000 rpm durante 30 segundos.

- 10 Las placas experimentales se colocaron en el SpectraMax 340PC y las placas se leyeron continuamente durante 20 minutos en modo dinámico (el intervalo de lectura se estableció en 1 minuto).

Los resultados de la actividad inhibidora de los compuestos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 resultados de la actividad inhibidora de los compuestos

Ejemplo	GLS1 (IC ₅₀)
5	B
7	B
8	B
9	B
16	B
17	A

* A <200 nM; 200 nM ≤ B ≤ 1000 nM; C > 1000 nM

15 **Conclusión experimental:**

Los compuestos diseñados por la presente invención exhibieron una buena actividad inhibidora de la enzima GLS1.

Ejemplo experimental 2: Evaluación de la farmacocinética de compuestos

Propósito experimental: ensayar la farmacocinética de compuestos en ratones

Materiales experimentales:

- 20 Ratones C57BL/6 (hembras, 7-9 semanas, Shanghai SLAC)

Procedimiento experimental: se administró a ratones C57BL/6 (C57BL/6) una disolución transparente obtenida disolviendo los compuestos de ensayo mediante inyección en la vena de la cola y administración intragástrica (ayuno durante la noche, 7-9 semanas de edad). Después de la administración de los compuestos de ensayo, se extrajo sangre de la vena mandibular y se centrifugó para obtener plasma del grupo intravenoso a 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h, y del grupo por sonda a 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h. Se utilizó el método LC-MS/MS para determinar la concentración de fármaco en sangre, y se usó la versión 6.3 del programa informático farmacocinético WinNonlin™ para calcular los parámetros farmacocinéticos relevantes mediante el método trapezoide logarítmico lineal del modelo no compartimental. Los resultados del ensayo fueron los siguientes:

25

Tabla 4 Resultados del ensayo PK de compuestos en ratones

Parámetros PK	Ejemplo 2	Ejemplo 17
T _{1/2} (hora)	3,70	2,52
C _{max} (nM)	11800	11600
AUC _{0-inf} (nM.h)	43931	26141
Biodisponibilidad (%) ^a	58,7	91,3

Nota: T_{1/2}: vida media; C_{max}: concentración máxima;
AUC_{0-inf}: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde tiempo 0 hasta extrapolación al infinito.

30

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tuvieron una buena biodisponibilidad oral en ratones o ratas y exposiciones más altas, lo que condujo a producir una buena eficacia farmacológica *in vivo*.

Ejemplo experimental 3 farmacodinámica *in vivo* de modelo de ratón desnudo C57/BL6 de tumor de xenoinjerto subcutáneo de células 3LL de cáncer de pulmón de ratón:

- 5 Propósito experimental: Evaluar la eficacia de los compuestos que se van a ensayar en un modelo de ratón desnudo C57/BL6 de tumor de xenoinjerto subcutáneo de células 3LL de cáncer de pulmón de ratón

Animales experimentales: ratones desnudos hembra C57/BL6, de 6-8 semanas de edad, 18-22 g de peso; proveedor: Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd.

Método y Etapas experimentales:

10 **3.1 Cultivo de células**

Se cultivaron células 3LL de cáncer de pulmón de ratón en monocapa *in vitro* a 37°C con CO₂ al 5%. Las condiciones de cultivo fueron medio RPMI-1640 más suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml y glutamina 2 mM. Se usó tripsina-EDTA dos veces por semana para el tratamiento de digestión de rutina y los pases, cuando la saturación celular era del 80%-90% las células se recolectaron, contaron e inocularon.

15 **3.2 Inoculación de células tumorales (inoculación de tumores)**

0,1 ml de 2×10^6 células 3LL se inocularon por vía subcutánea en la parte posterior derecha de cada C57/BL6. La administración grupal se inició cuando el volumen tumoral promedio alcanzó 66 mm³.

3.3 Preparación de la sustancia de ensayo:

- 20 El compuesto de ensayo se formuló en una disolución transparente de 1 mg/ml, con un disolvente de Tween 80 al 0,2%, HPBCD (hidroxipropil-β-ciclodextrina) al 25%, tampón citrato 10 mM, pH = 4. Se añadió PD-1 (Bioxcell, número de lote 5792-210715/665417S1) al PBS filtrado (disolución tampón de fosfato) y se mezcló bien para obtener una disolución transparente de 8,25 mg/ml para uso posterior. Se añadió PD-L1 (Bioxcell, número de lote: 665717O1B/66571713) al PBS filtrado y se mezcló bien para obtener una disolución transparente de 5,5 mg/ml para uso posterior.

25 **3.4 Medición de tumores e indicadores experimentales**

Los indicadores experimentales fueron para investigar si el crecimiento tumoral estaba inhibido, retardado o curado. El diámetro del tumor se midió con un pie de rey dos veces por semana. La fórmula de cálculo del volumen tumoral fue la siguiente: $V = 0,5a \times b^2$, a y b representan el diámetro largo y corto del tumor, respectivamente.

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

- 35 Tasa de proliferación tumoral relativa T/C (%): la fórmula de cálculo es la siguiente: $T/C (\%) = \frac{RTV}{CRTV} \times 100\%$ (RTV: RTV promedio en el grupo de tratamiento; CRTV: RTV promedio en el grupo de control negativo). El volumen relativo del tumor se calcula en función de los resultados de la medición del tumor (volumen relativo del tumor, RTV), la fórmula de cálculo es $RTV = V_t/V_0$, donde V_0 es el volumen del tumor medido durante la administración grupal (es decir, d_0) y V_t es el valor de una medida del volumen tumoral, RTV y $CRTV$ fueron tomadas el mismo día.

3.5 análisis estadístico

- 40 El análisis estadístico incluyó el error medio y estándar (SEM) del volumen del tumor en cada punto de tiempo en cada grupo (ver Tabla 5 para datos específicos). Se realizó un análisis estadístico para evaluar las diferencias entre los grupos en función de los datos en el día 12 después de la administración. Las comparaciones entre múltiples grupos se analizaron mediante ANOVA de una vía y se ensayaron mediante el método de Dunnet (2 caras). Todo el análisis de datos se realizó con SPSS 17.0. Se consideraron diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

45 **3.6 Observación diaria de animales de experimentación.**

En el experimento, se examinó el efecto del compuesto de ensayo sobre el peso corporal del animal. Al mismo tiempo, se verificaron rutinariamente las actividades de comportamiento diario de los animales, el consumo de agua (solo inspección visual), los signos de apariencia u otras condiciones anormales. Las muertes de animales y los efectos secundarios se registraron en función del número de animales de cada grupo.

50

3.7 Resultados experimentales

3.7.1 Peso de los animales

5 El peso corporal de los animales de experimentación se utilizó como indicador de referencia para la determinación indirecta de la toxicidad del fármaco. Todos los grupos de administración en este modelo no mostraron pérdida de peso significativa, ni morbilidad o muerte. En la Figura 1 se muestra el efecto de la sustancia de ensayo sobre el peso corporal del modelo C57/BL6 de ratón desnudo hembra de tumor de trasplante subcutáneo de células 3LL de cáncer de pulmón de ratón.

3.7.2 Volumen tumoral

10 En la Tabla 5 se muestran los cambios del volumen tumoral en cada grupo después de la administración del Ejemplo en un modelo C57/BL6 de ratón hembra de tumor de trasplante subcutáneo de células 3LL de cáncer de pulmón.

Tabla 5. Evaluación de la eficacia antitumoral del ejemplo 17 en el modelo de trasplante 3LL de cáncer de pulmón de ratón

(Calculado en base al volumen del tumor el día 12 después de la administración)				
Grupo	Volumen tumoral (mm ³) ^a (Día 12)	T/C ^B (%)	TGI ^B (%)	Valor p ^C
Grupo de vehículos	2081±387	-	-	-
PD-1, (10 mg/kg)	877±292	40	60	0,000
PD-L1, (10 mg/kg)	1442±319	65	32	0,110
Ejemplo 17,100 mg/kg (D0-11)+150mg/kg (D12-14) + PD-1,10 mg/kg	812±95	39	63	0,000
Ejemplo 17,100 mg/kg (D0-11)+150mg/kg (D12-14) + PD-L1,10 mg/kg	934±129	43	57	0,001

Nota:
 "- " se refiere a ningún cálculo.
 a. promedio ± SEM.
 b. La inhibición del crecimiento tumoral se calculó mediante T/C y TGI (TGI (%) = $[1-(T_{21}-T_0)/(V_{21}-V_0)] \times 100$).
 c. el valor p se calculó de acuerdo con el volumen del tumor.

3.8 Conclusión

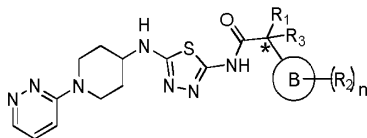
15 En un modelo de tumor de trasplante de células 3LL de cáncer de pulmón de ratón, el volumen tumoral de los ratones portadores del tumor en el grupo de vehículo alcanzó 2081 mm³ 12 días después del inicio de la administración.

El volumen tumoral del grupo de monoterapia con PD-1 y el grupo de monoterapia con PD-L1 fue de 877 mm³, 1442 mm³ respectivamente, T/C fue 40%, 65% respectivamente, y los valores p fueron 0,000, 0,110.

20 Después de la combinación de la sustancia de ensayo del ejemplo 17 con PD-1 y PD-L1 respectivamente, el T/C fue del 39% y 43% respectivamente, y los valores p fueron 0,000 y 0,001, los cuales tuvieron efectos supresores de tumores significativos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

5 en donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, cada uno de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con R y el número de R es 1, 2 o 3;

R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, cada uno de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con R y el número de R es 1, 2 o 3;

10 R₃ se selecciona de H;

o R₁ y R₃ están enlazados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

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

n se selecciona de 0, 1, 2 o 3;

15 R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, cada uno de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con R' y el número de R' es 1, 2 o 3;

R' se selecciona de F, Cl, Br, I, OH y NH₂;



cuando R₁ se selecciona de H, o R₁ y R₃ están enlazados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆, después el átomo de carbono con "*"no es un átomo de carbono quiral;

20 cuando R₁ no se selecciona de H, entonces el átomo de carbono con "*"es un átomo de carbono quiral, y el compuesto representado por la fórmula (I) existe en forma de un solo enantiómero de (R) o (S) o está enriquecido en un enantiómero;



el "hetero" del heteroalquilo C₁₋₆ y heteroarilo de 5-6 miembros se selecciona del grupo que consiste en N, -O-, -S-, -NH-;

el número anterior de heteroátomos o grupos de heteroátomos se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 o 4.

25 2. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R', y el número de R' es 1, 2 o 3.

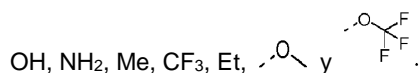
30 3. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 2, en donde R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, Et y , cada uno de Me, Et y  está opcionalmente sustituido con R', y el número de R' es 1, 2 o 3.

4. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 3, en donde R se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH,



NH₂, Me, CF₃, Et,  y .

35 5. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R, y el número de R es 1, 2 o 3.

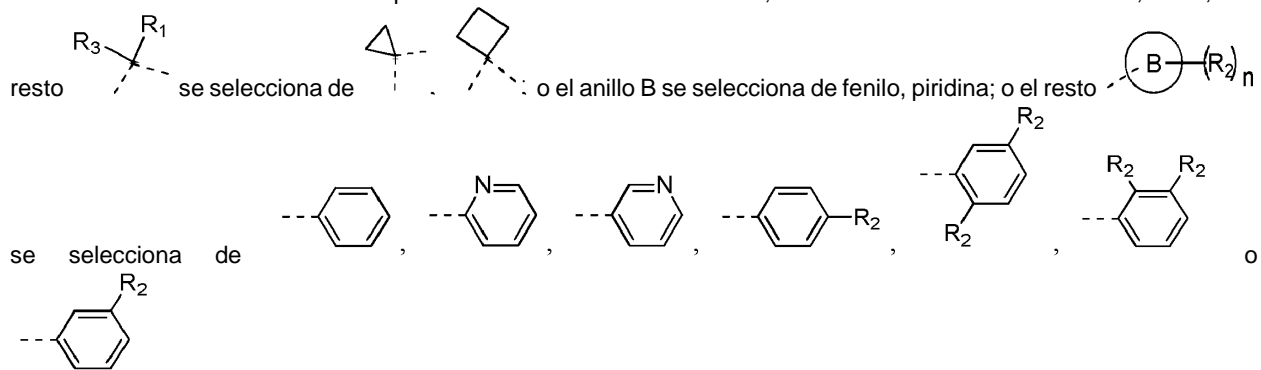
40 6. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 5, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I,

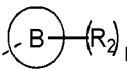


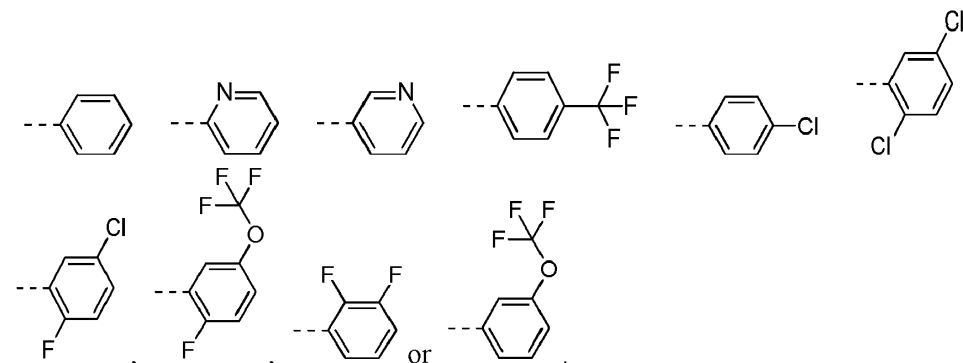
7. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃, cada uno de alquilo C₁₋₃ y alcoxilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R, y el número de R es 1, 2 o 3.

8. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 7, en donde R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, CF₃, Et,  y .

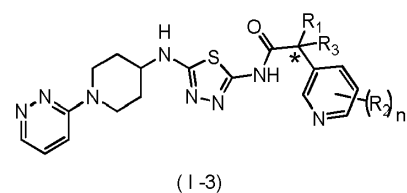
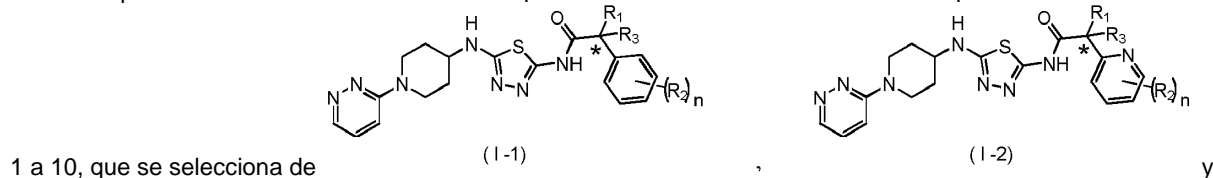
9. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n se selecciona entre 0, 1 o 2, o el



10. El compuesto, un enantiómero S del mismo, un enantiómero R del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 8 o 9, en donde, el resto  se selecciona de



11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones



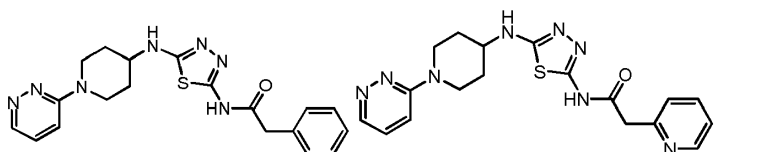
20 en donde,

n, R₁, R₂, R₃ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;

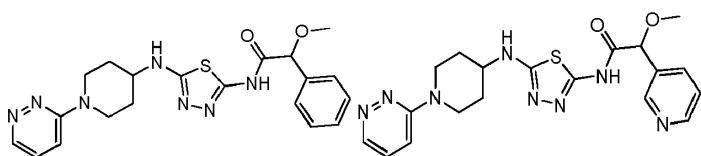
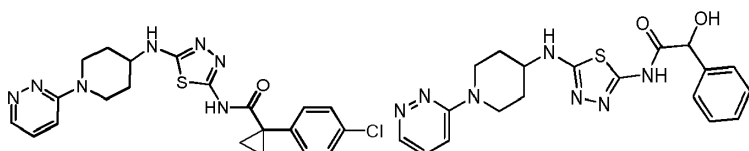
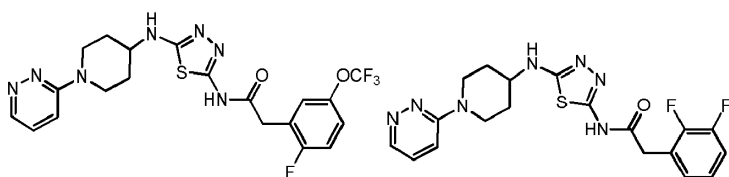
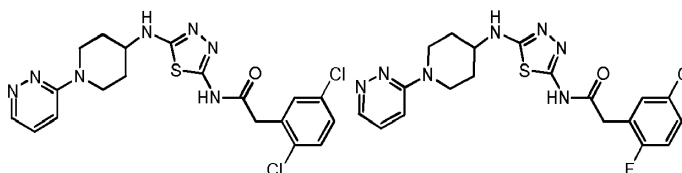
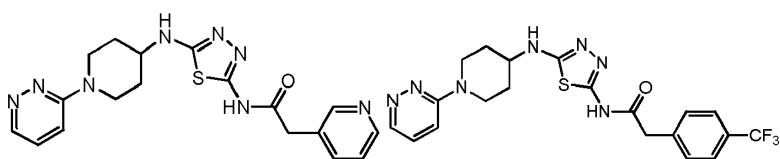
cuando R₁ se selecciona de H, o R₁ y R₃ están enlazados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆, entonces el átomo de carbono con "*"no es un átomo de carbono quiral;

5 cuando R₁ no se selecciona de H, entonces el átomo de carbono con "*"es un átomo de carbono quiral, y el compuesto representado por la fórmula (I-1), (I-2) o (I-3) existe en forma de un solo enantiómero de (R) o (S) o está enriquecido en un enantiómero.

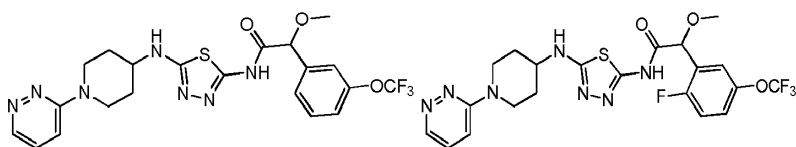
12. El compuesto según se define en la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



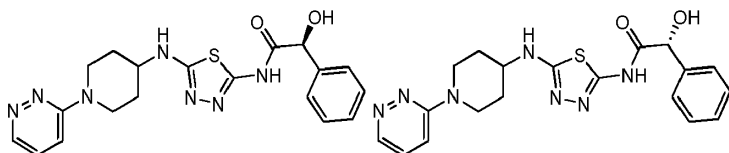
10

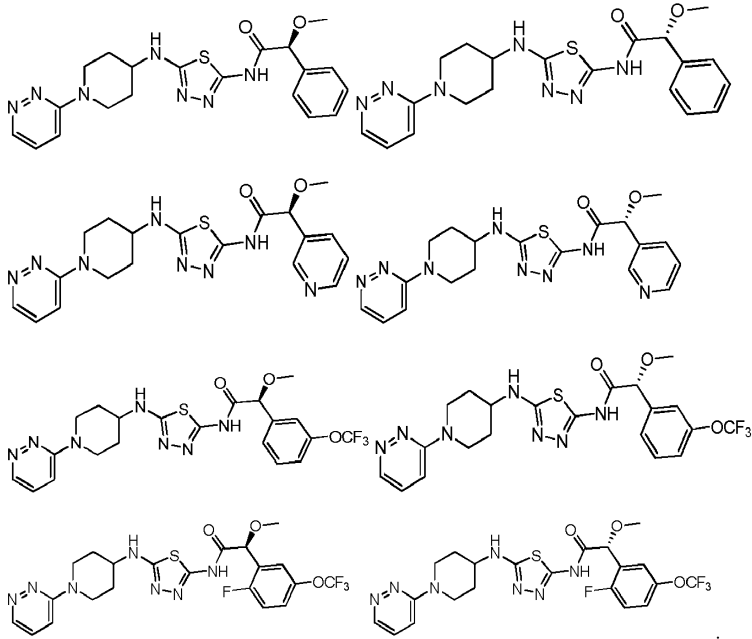


15



13. Los compuestos como se definen en la reivindicación 12, que se seleccionan de





5 14. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y la composición farmacéutica como se define en la reivindicación 14 para uso en el tratamiento del cáncer.

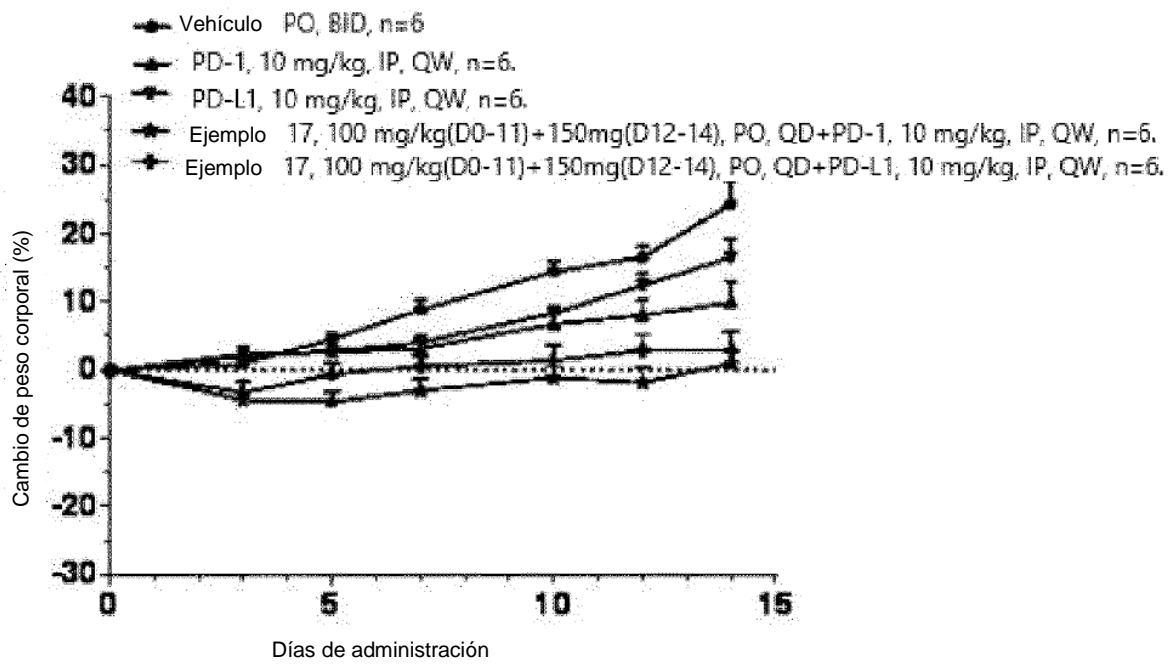


Figura 1