

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (iv)		an assignment from ALTMAN, Michael, D. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from CASH, Brandon, D. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from CHANG, Wonsuk to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 September 2017 (12.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from CUMMING, Jared, N. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from HAIDLE, Andrew, M. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from HENDERSON, Timothy, J. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from JEWELL, James, P. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from LARSEN, Matthew, A. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from LIANG, Rui to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 14 September 2017 (14.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from LIM, Jongwon to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from LU, Min to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from OTTE, Ryan, D. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)

9/12

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1 (iv)		an assignment from SIU, Tony to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from TROTTER, Benjamin Wesley to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 13 September 2017 (13.09.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from TYAGARAJAN, Sriram to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 September 2017 (12.09.2017)

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.
 Altman, Michael D.
 Cash , Brandon D.
 Chang, Wonsuk
 Cumming, Jared N.
 Haidle, Andrew M.
 Henderson, Timothy J.
 Jewell, James P.
 Larsen, Matthew A.
 Liang, Rui
 Lim, Jongwon
 Lu, Min
 Otte, Ryan D.
 Siu, Tony
 Trotter, Benjamin Wesley
 Tyagarajan, Sriram

<120> COMPUESTOS DE BENZO[b]TIOFENO COMO AGONISTAS DE STING

<130> 24170

<150> 62/404,062

<151> 2016-10-04

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 414

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met	Pro	His	Ser	Ser	Leu	His	Pro	Ser	Ile	Pro	Cys	Pro	Arg	Gly	His
1				5					10					15	

Gly	Ala	Gln	Lys	Ala	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Ser	Ala	Cys	Leu	Val	Thr
			20					25					30		

Leu	Trp	Gly	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro	Glu	His	Thr	Leu	Arg	Tyr	Leu	Val
		35					40					45			

Leu	His	Leu	Ala	Ser	Leu	Gln	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Val	Cys
	50					55					60				

Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Leu	His	His	Ile	His	Ser	Arg	Tyr	Arg	Gly	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

65					70					75					80
Tyr	Trp	Arg	Thr	Val	Arg	Ala	Cys	Leu	Gly	Cys	Pro	Leu	Arg	Arg	Gly
				85					90					95	
Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Ile	Tyr	Phe	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Pro	Asn	Ala
			100					105					110		
Val	Gly	Pro	Pro	Phe	Thr	Trp	Met	Leu	Ala	Leu	Leu	Gly	Leu	Ser	Gln
		115					120					125			
Ala	Leu	Asn	Ile	Leu	Leu	Gly	Leu	Lys	Gly	Leu	Ala	Pro	Ala	Glu	Ile
	130					135					140				
Ser	Ala	Val	Cys	Glu	Lys	Gly	Asn	Phe	Asn	Val	Ala	His	Gly	Leu	Ala
145					150					155					160
Trp	Ser	Tyr	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Leu	Arg	Leu	Ile	Leu	Pro	Glu	Leu	Gln
				165					170					175	
Ala	Arg	Ile	Arg	Thr	Tyr	Asn	Gln	His	Tyr	Asn	Asn	Leu	Leu	Arg	Gly
			180					185					190		
Ala	Val	Ser	Gln	Arg	Leu	Tyr	Ile	Leu	Leu	Pro	Leu	Asp	Cys	Gly	Val
		195					200					205			
Pro	Asp	Asn	Leu	Ser	Met	Ala	Asp	Pro	Asn	Ile	Arg	Phe	Leu	Asp	Lys
	210					215					220				
Leu	Pro	Gln	Gln	Thr	Ala	Asp	Arg	Ala	Gly	Ile	Lys	Asp	Arg	Val	Tyr
225					230					235					240
Ser	Asn	Ser	Ile	Tyr	Glu	Leu	Leu	Glu	Asn	Gly	Gln	Arg	Ala	Gly	Thr
				245					250					255	
Cys	Val	Leu	Glu	Tyr	Ala	Thr	Pro	Leu	Gln	Thr	Leu	Phe	Ala	Met	Ser
			260					265					270		
Gln	Tyr	Ser	Gln	Ala	Gly	Phe	Ser	Arg	Glu	Asp	Arg	Leu	Glu	Gln	Ala
		275					280					285			

Lys Leu Phe Cys Gln Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu
290 295 300

Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp
305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu
325 330 335

Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro
340 345 350

Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met
355 360 365

Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn
370 375 380

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His
405 410

<210> 2
<211> 6482
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2
ggaacggctc cgcccactat taatgaaatt aaaaattcca attttaaaaa acgcagcaag
60

agaaacattht gtatgaaaga atgcgtagaa ggaaagaaaa atgtcgtcga catgctgaac
120

aacaagatta atatgcctcc gtgtataaaa aaaatattga acgatttgaa agaaaacaat
180

gtaccgcgcg gcggtatgta caggaagagg tttatactaa actgtttacat tgcaaactgt
240

gtttcgtgtg ccaagtgtga aaaccgatgt ttaatcaagg ctctgacgca tttctacaac
300

cacgactcca agtgtgtggg tgaagtcacg catcttttaa tcaaattcca agatgtgtat
360

aaaccaccaa actgccaaaa aatgaaaact gtcgacaagc tctgtccgtt tgctggcaac
420

tgcaagggtc tcaatcctat ttgtaattat tgaataataa aacaattata aatgctaaat
480

ttgtttttta ttaacgatac aaaccaaacg caacaagaac atttgtagta ttatctataa
540

ttgaaaacgc gtagttataa tcgctgaggt aatatttaaa atcattttca aatgattcac
600

agttaatttg cgacaatata attttatattt cacataaact agacgccttg tcgtcttctt
660

cttcgtattc cttctctttt tcatttttct cttcataaaa attaacatag ttattatcgt
720

atccatatat gtatctatcg tatagagtaa attttttggt gtcataaata tatatgtctt
780

ttttaatggg gtgtatagta ccgctgcgca tagtttttct gtaatttaca acagtgcctat
840

tttctggtag ttcttcggag tgtgttgctt taattattaa atttatataa tcaatgaatt
900

tgggatcgtc ggttttgtac aatatgttgc cggcatagta cgcagcttct tctagttcaa
960

ttacaccatt ttttagcagc accggattaa cataactttc caaaatgttg tacgaaccgt
1020

taaacaaaaa cagttcacct cccttttcta tactattgtc tgcgagcagt tgtttggtgt
1080

taaaaataac agccattgta atgagacgca caaactaata tcacaaactg gaaatgtcta
1140

tcaatatata gttgctgac agatctgac atggagataa ttaaaatgat aaccatctcg
1200

caaataaata agtatattac tgttttcgta acagttttgt aataaaaaaa cctataaata
1260

taggatccat gcccactcc agcctgcac catccatccc gtgtcccagg ggtcacgggg
1320

cccagaaggc agccttggtt ctgctgagtg cctgcctggt gaccctttgg gggctaggag
1380

agccaccaga gcacactctc cggtagctgg tgctccacct agcctccctg cagctgggac
1440

tgctgttaaa cggggtctgc agcctggctg aggagctgca ccacatccac tccaggtacc
1500

ggggcagcta ctggaggact gtgcgggcct gcctgggctg cccctccgc cgtggggccc
1560

tgttgctgct gtccatctat ttctactact ccctcccaa tgcggtcggc cgccttca
1620

cttgatgct tgccctcctg ggcctctgc aggcactgaa catcctcctg ggcctcaagg
1680

gcctggcccc agctgagatc tctgcagtgt gtgaaaagg gaatttcaac gtggcccatg
1740

ggctggcatg gtcataattac atcgatata tgcggtgat cctgccagag ctccaggccc
1800

ggattcgaac ttacaatcag cattacaaca acctgctacg ggggtgcagtg agccagcggc
1860

tgtatattct cctcccattg gactgtgggg tgcttgataa cctgagtatg gctgacccca
1920

acattcgctt cctggataaa ctgccccagc agaccgctga ccgtgctggc atcaaggatc
1980

gggtttacag caacagcatc tatgagcttc tggagaacgg gcagcgggag ggcacctgtg
2040

tcttgagta cgccaccccc ttgcagactt tgtttgccat gtcacaatac agtcaagctg
2100

gctttagccg ggaggatagg cttgagcagg ccaaactctt ctgccagaca cttgaggaca
2160

tcttggcaga tgccctgag tctcagaaca actgccgcct cattgcctac caggaacctg
2220

cagatgacag cagcttctcg ctgtcccagg aggttctccg gcacctgcgg caggaggaaa
2280

aggaagaggt tactgtgggc agcttgaaga cctcagcggg gccagttacc tccacgatgt
2340

ccaagagcc tgagctcctc atcagtggaa tggaaaagcc cctccctctc cgcacggatt
2400

tctctggcgg tggcctgaac gacatcttcg aagcccagaa aatcgaatgg catgaaggca
2460

gcctggaagt gctgttccag ggcccacacc accatcatca ccatcaccat taatgagcgg
2520

ccgcactcga gcaccaccac caccaccact aacctaggta gctgagcgca tgcaagctga
2580

tccgggttat tagtacattht attaagcgcct agattctgtg cgttggtgat ttacagacaa
2640

ttgttgtagc tatthttaata attcattaaa tttataatct ttaggggtggc atgttagagc
2700

gaaaatcaaa tgattthtcag cgtctthtata tctgaattta aatattaaat cctcaataga
2760

tttgtaaaat aggtthtcgat tagthttcaaa caagggttgt tthttccgaac cgatggctgg
2820

actatctaath ggattthtcgc tcaacgccac aaaacttgcc aaatcttgta gcagcaatct
2880

agctthtgtag atattcgtth gtgtthtgth ttgtaataaa ggttcgacgt cgttcaaaat
2940

attatgcgcct tthtgatthtc thtcatcact gtcgthtagtg tacaattgac tgcagctaaa
3000

cacgttaaat agagcttgga catatthtaac atcgggctgt ttagctthtat taggccgatt
3060

atcgtcgtcgc tcccaaccct cgtcgtttaga agthgctthc gaagacgatt thgccatagc
3120

cacacgacgc ctattaattg tgtcggctaa cacgtccgcg atcaaatttg tagthgagct
3180

thttggaath atthctgatt gcgggcttht thgggcgggt thcaatctaa ctgtgcccga
3240

thttaattca gacaacacgt tagaaagcga tgggtgcaggc ggtggttaaca thtcagacgg
3300

caaatctact aatggcggcg gtggtggagc tgatgataaa tctaccatcg gtggaggcgc
3360

aggcggggct ggcggcgag gcggaggcgg aggtggtggc ggtgatgcag acggcggtth
3420

aggctcaaat gtctctthtag gcaacacagt cggcacctca actattgtac tggthtcggg
3480

cgccgtththt ggtthgaccg gtctgagacg agtgcgattt thttcgthtc taatagcttc
3540

caacaattgt tgtctgtcgt ctaaaggtgc agcgggttga ggttccgtcg gcattggtgg
3600

agcgggcggc aattcagaca tcgatggtgg tggtaggtgg ggaggcgctg gaatgttagg
3660

cacgggagaa ggtggtggcg gcggtgccgc cgtataatt tgttctgggt tagtttggtc
3720

gcgcacgatt gtgggcaccg gcgcaggcgc cgctggctgc acaacggaag gtcgtctgct
3780

tcgaggcagc gcttgggggtg gtggcaattc aatattataa ttggaataca aatcgtaaaa
3840

atctgctata agcattgtaa tttcgctatc gtttaccgtg ccgatattta acaaccgctc
3900

aatgtaagca attgtattgt aaagagattg tctcaagctc ggatcgatcc cgcacgccga
3960

taacaagcct tttcattttt actacagcat tgtagtggcg agacacttcg ctgtcgtcga
4020

ggtttaaacg cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcgggt gcggcgagcg
4080

gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga
4140

aagaacatgt gagcaaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg
4200

gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag
4260

aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttccccctgg aagctccctc
4320

gtgcgctctc ctggtccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg
4380

ggaagcgtgg cgctttctca tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggg gtaggtcggt
4440

cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaacct ccggttcagc ccgaccgctg cgccttatcc
4500

ggtaactatc gtcttgagtc caaccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc
4560

actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg
4620

tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttgga tctgcgctct gctgaagcca
4680

gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc
4740

ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat
4800

cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaaacg aaaactcacg ttaagggatt
4860

ttgggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt
4920

tttaaatacaa tctaaagtat atatgagtaa acttgggtctg acagttacca atgcttaatc
4980

agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc
5040

gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata
5100

ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg
5160

gccgagcgca gaagtgggtcc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattggtgc
5220

cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct
5280

acaggcatcg tgggtgtcacg ctcgctggtt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa
5340

cgatcaaggc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt
5400

cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca
5460

ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtag
5520

tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca
5580

atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaaag tgctcatcat tggaaaacgt
5640

tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc
5700

actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca
5760

aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata
5820

ctcatactct tcctttttca atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc
5880

ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc
5940

cgaaaagtgc cacctgacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt
6000

acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc
6060

ccttcctttc tcgccacggt cgccggcttt ccccgtaag ctctaaatcg ggggctccct
6120

ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga ttagggatgat
6180

ggttcacgta gtggggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc
6240

acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc
6300

tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa aaatgagctg
6360

atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat ttcccatcgc
6420

ccattcaggc tgcgcaactg ttgggaaggc cgatcggcgc gggcctcttc gctattacgc
6480

ca
6482

<210> 3
<211> 414
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Pro His Ser Ser Leu His Pro Ser Ile Pro Cys Pro Arg Gly His
1 5 10 15

Gly Ala Gln Lys Ala Ala Leu Val Leu Leu Ser Ala Cys Leu Val Thr
20 25 30

Leu Trp Gly Leu Gly Glu Pro Pro Glu His Thr Leu Arg Tyr Leu Val
35 40 45

Leu His Leu Ala Ser Leu Gln Leu Gly Leu Leu Leu Asn Gly Val Cys
50 55 60

Ser Leu Ala Glu Glu Leu Arg His Ile His Ser Arg Tyr Arg Gly Ser
65 70 75 80

Tyr Trp Arg Thr Val Arg Ala Cys Leu Gly Cys Pro Leu Arg Arg Gly
85 90 95

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Leu Pro Asn Ala
100 105 110

Val Gly Pro Pro Phe Thr Trp Met Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Gln
115 120 125

Ala Leu Asn Ile Leu Leu Gly Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Glu Ile
130 135 140

Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val Ala His Gly Leu Ala
145 150 155 160

Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln
165 170 175

Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly
180 185 190

Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val
195 200 205

Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys
210 215 220

Leu Pro Gln Gln Thr Gly Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr
225 230 235 240

Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr
245 250 255

Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser
260 265 270

Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala
275 280 285

Lys Leu Phe Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu
290 295 300

Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp
305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu
325 330 335

Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro
340 345 350

Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met
355 360 365

Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn
370 375 380

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His
405 410

<210> 4

<211> 6482

<212> ADN

<213> HOMO SAPIENS

<400> 4

ggaacggctc cgcccactat taatgaaatt aaaaattcca attttaaaaa acgcagcaag
60

agaaacattt gtatgaaaga atgcgtagaa ggaaagaaaa atgtcgtcga catgctgaac
120

aacaagatta atatgcctcc gtgtataaaa aaaatattga acgatttgaa agaaaacaat
180

gtaccgcgcg gcggtatgta caggaagagg tttatactaa actgttacat tgcaaacgtg
240

gtttcgtgtg ccaagtgtga aaaccgatgt ttaatcaagg ctctgacgca tttctacaac
300

cacgactcca agtgtgtggg tgaagtcatg catcttttaa tcaaatacca agatgtgtat
360

aaaccaccaa actgccaaaa aatgaaaact gtcgacaagc tctgtccgtt tgctggcaac
420

tgcaagggtc tcaatcctat ttgtaattat tgaataataa aacaattata aatgtcaaat
480

ttgtttttta ttaacgatac aaaccaaacg caacaagaac atttgtagta ttatctataa
540

ttgaaaacgc gtagttataa tcgctgaggt aatatttaaa atcattttca aatgattcac
600

agttaatttg cgacaatata attttatttt cacataaact agacgccttg tcgtcttctt
660

cttcgtattc cttctctttt tcatttttct cttcataaaa attaacatag ttattatcgt
720

atccatatat gtatctatcg tatagagtaa attttttggt gtcataaata tatatgtctt
780

ttttaatggg gtgtatagta ccgctgcgca tagtttttct gtaatttaca acagtgctat
840

tttctggtag ttcttcggag tgtgttgctt taattattaa atttatataa tcaatgaatt
900

tgggatcgtc ggttttgtac aatatgttgc cggcatagta cgcagcttct tctagttcaa
960

ttacaccatt ttttagcagc accggattaa cataactttc caaaatgttg tacgaaccgt
1020

taaacaaaaa cagttcacct cccttttcta tactattgtc tgcgagcagt tgtttggtgt
1080

taaaaataac agccattgta atgagacgca caaactaata tcacaaactg gaaatgtcta
1140

tcaatatata gttgctgatac agatctgatac atggagataa ttaaaatgat aaccatctcg
1200

caaataaata agtatatttac tgttttcgta acagttttgt aataaaaaaa cctataaata
1260

taggatccat gccccactcc agcctgcatac catccatccc gtgtcccagg ggtcacgggg
1320

cccagaaggc agccttggtt ctgctgagtg cctgcctggt gaccctttgg gggctaggag
1380

agccaccaga gcacactctc cgggtacctg tgctccacct agcctccctg cagctgggac
1440

tgctgttaaa cgggggtctgc agcctggctg aggagctgcg ccacatccac tccagggtacc
1500

ggggcagcta ctggaggact gtgcgggcct gcctgggctg cccctccgc cgtggggccc
1560

tgttgctgct gtccatctat ttctactact ccctcccaa tgcggtcggc ccgcccttca
1620

cttgatgct tgccctcctg ggcctctgc aggcactgaa catcctcctg ggcctcaagg
1680

gcctggcccc agctgagatac tctgcagtgt gtgaaaaagg gaatttcaac gtggcccatg
1740

ggctggcatg gtcataattac atcgatatc tgcggctgat cctgccagag ctccaggccc
1800

ggattcgaac ttacaatcag cattacaaca acctgctacg ggggtgcagtg agccagcggc
1860

tgtatattct cctcccattg gactgtgggg tgccctgataa cctgagtatg gctgaccca
1920

acattcgctt cctggataaa ctgccccagc agaccggtga ccgtgctggc atcaaggatac
1980

gggtttacag caacagcatac tatgagcttc tggagaacgg gcagcggggc ggcacctgtg
2040

tcctggagta cgccaccccc ttgcagactt tgtttgccat gtcacaatac agtcaagctg
2100

gctttagccg ggaggatagg cttgagcagg ccaaactctt ctgccggaca cttgaggaca
2160

tcctggcaga tgcccctgag tctcagaaca actgccgcct cattgcctac caggaacctg
2220

cagatgacag cagcttctcg ctgtcccagg aggttctccg gcacctgcgg caggaggaaa
2280

aggaagaggt tactgtgggc agcttgaaga cctcagcggg gcccagtacc tccacgatgt
2340

cccaagagcc tgagctcctc atcagtggaa tggaaaagcc cctccctctc cgcacggatt
2400

tctctggcgg tggcctgaac gacatcttcg aagcccagaa aatcgaatgg catgaaggca
2460

gcctggaagt gctgttccag ggcccacacc accatcatca ccatcaccat taatgagcgg
2520

ccgcactcga gcaccaccac caccaccact aacctaggta gctgagcgca tgcaagctga
2580

tccgggttat tagtacattt attaagcgt agattctgtg cgttggtgat ttacagacaa
2640

ttgttgtagc tattttaata attcattaaa tttataatct ttaggggtgg atgttagagc
2700

gaaaatcaaa tgattttcag cgtctttata tctgaattta aatattaaat cctcaataga
2760

tttgtaaaat aggtttcgat tagtttcaaa caagggttgt ttttccgaac cgatggctgg
2820

actatctaata ggattttcgc tcaacgccac aaaacttgcc aaatcttgta gcagcaatct
2880

agctttgtcg atattcggtt gtgttttggt ttgtaataaa ggttcgacgt cgttcaaaat
2940

attatgcgt tttgtatttc tttcatcaact gtcgttagtg tacaattgac tcgacgtaaa
3000

cacgttaaat agagcttgga catatttaac atcgggcgtg ttagctttat taggccgatt
3060

atcgtcgtcg tcccaaccct cgtcgttaga agttgcttcc gaagacgatt ttgccatagc
3120

cacacgacgc ctattaattg tgtcggctaa cacgtccgcg atcaaatttg tagttgagct
3180

ttttggaatt atttctgatt gcgggcgttt ttgggcgggt ttcaatctaa ctgtgcccga
3240

ttttaattca gacaacacgt tagaaagcga tgggtgcaggc ggtggttaaca tttcagacgg
3300

caaatctact aatggcgggc gtggtggagc tgatgataaa tctaccatcg gtggaggcgc
3360

aggcggggct ggcggcgag gcggaggcgg aggtggtggc ggtgatgcag acggcggttt
3420

aggctcaaat gtctcttttag gcaacacagt cggcacctca actattgtac tggtttcggg
3480

cgccgttttt ggtttgaccg gtctgagacg agtgcgattt ttttcgtttc taatagcttc
3540

caacaattgt tgtctgtcgt ctaaagggtgc agcgggttga ggttccgtcg gcattggtgg
3600

agcggggcgc aattcagaca tcgatggtgg tgggtggtgg ggaggcgctg gaatgttagg
3660

cacgggagaa ggtggtggcg gcggtgccgc cggataaatt tgttctgggt tagtttgctc
3720

gcgcacgatt gtgggcaccg gcgcaggcgc cgctggctgc acaacggaag gtcgtctgct
3780

tcgaggcagc gcttgggggtg gtggcaattc aatattataa ttggaataca aatcgtaaaa
3840

atctgctata agcattgtaa tttcgtatc gtttaccgtg ccgatattta acaaccgctc
3900

aatgtaagca attgtattgt aaagagattg tctcaagctc ggatcgatcc cgcacgccga
3960

taacaagcct tttcattttt actacagcat tgtagtggcg agacacttcg ctgtcgtcga
4020

ggtttaaacg cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcgggt gcggcgagcg
4080

gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga
4140

aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg
4200

gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag
4260

aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttccccctgg aagctccctc
4320

gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg
4380

ggaagcgtgg cgctttctca tagctcacgc tgtaggatc tcagttcggg gtaggtcgtt
4440

cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc
4500

ggtaactatc gtcttgagtc caaccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc
4560

actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg
4620

tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggtg tctgcgctct gctgaagcca
4680

gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc
4740

ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat
4800

cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaaacg aaaactcacg ttaagggatt
4860

ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt
4920

tttaaataca tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc
4980

agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc
5040

gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata
5100

ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg
5160

gccgagcgca gaagtgggtc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattggtgc
5220

cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct
5280

acaggcatcg tgggtgtcacg ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa
5340

cgatcaaggc gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggg
5400

cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggg tatggcagca
5460

ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac
5520

tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgta
5580

atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt
5640

tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc
5700

actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca
5760

aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggc cgacacggaa atgttgaata
5820

ctcatactct tcctttttca atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc
5880

ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc
5940

cgaaaagtgc cacctgacgc gccctgtagc ggcgcatata gcgcggcggg tgtggtggtt
6000

acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc
6060

ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtaag ctctaaatcg ggggctccct
6120

ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga ttagggatg
6180

ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc
6240

acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc
6300

tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attgggttaa aaatgagctg
6360

atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat ttcccattcg
6420

ccattcaggc tgcgcaactg ttgggaaggc cgatcgggtc gggcctcttc gctattacgc
6480

ca
6482



(51) International Patent Classification:

C07D 333/60 (2006.01) *A61K 31/385* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *A61K 31/424* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2017/054688

(22) International Filing Date:

02 October 2017 (02.10.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/404,062 04 October 2016 (04.10.2016) US

(71) Applicant: MERCK SHARP & DOHME CORP.

[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **ALTMAN, Michael, D.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **CASH, Brandon, D.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **CHANG, Wonsuk** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **CUMMING, Jared, N.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **HAIDLE, Andrew, M.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **HENDERSON, Timothy, J.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **JEWELL, James, P.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **LARSEN, Matthew, A.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **LIANG, Rui** [US/US]; 4 Schindler Court, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). **LIM, Jongwon** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **LU, Min** [CN/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **OTTE, Ryan, D.** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **SIU, Tony** [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **TROTTER, Benjamin**

Wesley [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US). **TYAGARAJAN, Sriram** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

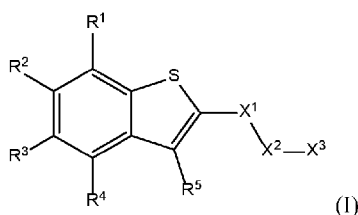
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: BENZO[b]THIOPHENE COMPOUNDS AS STING AGONISTS



(57) Abstract: Compounds of general formula (Ia), compounds of general formula (Ib), compounds of general formula (Ib'), compounds of general formula (I), compounds of general formula (I'), and their pharmaceutically acceptable salts, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , and X^3 are defined herein, that may be useful as inductors of type I interferon production, specifically as STING active agents, are provided. Also provided are processes for the synthesis and use of compounds of the disclosure.



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2017/054688	International filing date (day/month/year) 02.10.2017	Priority date (day/month/year) 04.10.2016
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D333/60 C07D409/12 C07D498/04 A61K31/381 A61K31/385 A61K31/424 A61P35/00		
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Brandstetter, T Telephone No. +49 89 2399-0	
--	--	--	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1, 10(all partially)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1, 10(all partially)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>2-9, 14, 16-27</u>
	No: Claims	<u>11-13, 15(completely); 1, 10(partially)</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>2-9, 14, 16-27</u>
	No: Claims	<u>11-13, 15(completely); 1, 10(partially)</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>2-9, 11-27(completely); 1, 10(partially)</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1 Reference is made to the following documents:

- D1 US 4 299 769 A (1981-11-10)
- D2 Pushparathinam Gopinath et al., Chemical Communications, ChemComm, 46, 2009, page 7131-7133
- D3 M K Bhattacharjee et al, Tetrahedron, 10, 1960, pages 215-222
- D4 Caginant, Bull. Soc. Chim. France, 1952, page 336
- D5 WO 2012/068702 A1 (2012-05-31)
- D6 US 4 952 571 A (1990-08-28)
- D7 WO 2015/077354 A1 (2015-05-28)

Re Item III

2 The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 1 and 10 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). E.g. D1 (gamma-oxo-benzo[b]thiophene-2-butyric acid in lines 9-10 of column 14 and 3-(benzo[b]thien-2-ylcarbonyl)-2-methylpropionic acid in lines 4-5 of column 21), D2 (compound 7f in scheme 1), D3 (compound VI on page 216) or D4 (compound 1a on page 336 and the corresponding methyl ester; see last paragraph in right column of page 336) disclose compounds which fall within the scope of present claims 1 and 10. D5 discloses compounds of formula I (claim 1) and their use to treat osteoporosis. Formula I of D5 and formula I', Ia', and Ib' exhibit a certain overlap. Compounds falling within the overlapping area and within the scope of present claim 1 have also been disclosed in D5 (compound 3d on page 16).

For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1 and 10. The search of claims 1 and 10 was restricted to compounds of formulae Ia' or Ib', wherein R² and R³ are other than hydrogen.

Re Item V

3 Claims 16-27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. Authorities other than the EPO, for example the USPTO might accept such claims as patentable.

4 Novelty (Article 33(2) PCT)

4.1 The present application refers to compounds of formulae Ia' (claim 1), Ib' (claim 10), 54 specific compounds (claim 13), compositions comprising them (claim 15), methods of inducing an immune response using them (claim 17) or said compositions (claim 18), methods of inducing STING (stimulator of interferon genes)-dependent type I interferon production using them (claim 20) or said compositions (claim 21), methods of treating a cell proliferation disorder using them (claim 24) or said compositions (claim 26), and methods using compounds of formula I' of inducing an immune response (claim 16), of inducing STING-dependent type I interferon production (claim 19), and of treating a cell proliferation disorder (claim 22). Formula Ia' and Ib' are subgroups of formula I'. Formula Ib' is more narrow in the definition of X² and X³, formula Ia' is more narrow due to the proviso.

4.2 Compounds according to present claims 1 and 10 have been disclosed e.g. in D1-D5 (see above) and their subject-matter is therefore not new. Compounds of claim 1, wherein R² and R³ are other than hydrogen have not been disclosed in the prior art.

4.3 D6 discloses compounds [4-(5,6-dimethoxy-benzo[b]thien-2-yl)-3-methyl-4-oxobutanoic acid in lines 40-41 of column 4 and (5,6-dimethoxy-benzo[b]thien-2-yl)-4-oxobutanoic acid in lines 59-60 of column 5] which have been excluded from the scope of claim 1 by means of proviso. They do however fall within the scope of present claims 10-13 and their subject-matter is therefore not new.

5 Inventive step (Article 33(3) PCT)

5.1 The following considerations refer only to the subject-matter which has been searched completely and is new.

5.2 D1-D7 can be considered to represent the closest prior art. D1-D6 disclose compounds of formulae I', Ia' and/or Ib'. They are however silent regarding STING, immune response, interferon production, cell proliferation disorders or cancer. D7 discloses compounds as STING agonists and their use in the

treatment of cancer (claims 1 and 5). The compounds of formulae I', Ia' and Ib' differ from the compound of claim 5 of D7 due to their thiophenylcarbonyl moiety.

- 5.3 Starting from any of D1-D6, the problem to be solved can be seen in the provision of further uses for partially known compounds. As a solution, the application provides the use as STING agonists, for inducing an immune response, inducing interferon production and to treat cell proliferation disorders such as cancer. Nothing in D1-D6 would have prompted a skilled person to these uses, i.e. the solution is not obvious.

Starting from any of D7, the problem to be solved can be seen in the provision of further STING agonists. As a solution, the application provides compounds of formulae I', Ia' or Ib' or specific compounds as defined in claim 13. Nothing in D7 would have prompted a skilled person to these compounds, i.e. the solution is not obvious.

- 5.4 The application contains data (tables 6-8) which show that the example compounds bind to STING and induce interferon- β secretion, i.e. the problem has been solved. Inventive step can therefore be acknowledged insofar as the subject-matter is new.

6 Industrial Applicability

Claims 1-27 are considered to be industrially applicable, they fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

Re Item VII

- 7 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D7 is not mentioned in the description, nor are these document identified therein.

Re Item VIII

- 8 Claims 16-21 are considered by this Authority not to meet the requirements of Article 6 PCT for the following reasons. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome by either introducing into the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application or in claims 22-26.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 24170	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/054688	International filing date (<i>day/month/year</i>) 2 October 2017 (02-10-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 4 October 2016 (04-10-2016)
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

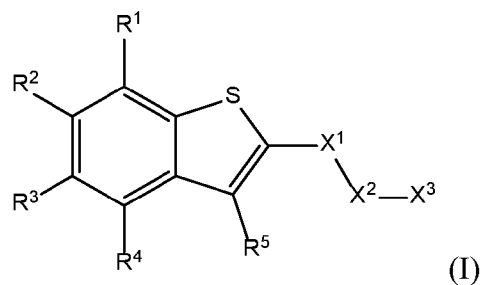
PCT/US2017/054688

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of general formula (Ia), compounds of general formula (Ia'), compounds of general formula (Ib), compounds of general formula (Ib'), compounds of general formula (I), compounds of general formula (I'), and their pharmaceutically acceptable salts, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , and X^3 are defined herein, that may be useful as inductors of type I interferon production, specifically as STING active agents, are provided. Also provided are processes for the synthesis and use of compounds of the disclosure.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/054688

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1, 10(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/054688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D333/60	C07D409/12
	A61K31/424	A61P35/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 299 769 A (MCEVOY FRANCIS J ET AL) 10 November 1981 (1981-11-10) gamma-oxo-benzo[b]thiophene-2-butyric acid; column 14, line 9 - line 10; example 4 3-(benzo[b]thien-2-ylcarbonyl)-2-methylpro pionic acid; column 21, line 4 - line 5; example 35 ----- -/--	1,10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 November 2017		06/12/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/054688

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PUSHPARATHINAM GOPINATH ET AL: "As many as six tandem reactions in one step! Unprecedented formation of highly functionalized benzothiophenes", CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM., no. 46, 1 January 2009 (2009-01-01), page 7131, XP055425123, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/b914424b scheme 1; page 7131; compound 7f -----	1,10
X	M K BHATTACHARJEE ET AL: "SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC STEROIDS-III* AN UNSUCCESSFUL ATTEMPT AT THE SYNTHESIS OF B-NOR-6-THIAEQUILENIN THROUGH 3-CYANO-7-METHOXY4OXO-1,2,3,4-TETRAHYDRODIBENZOTHIOPHENE", TETRAHEDRON, vol. 10, 1 January 1960 (1960-01-01), pages 215-222, XP055425187, page 216; compound VI -----	1,10
X	CAGNIANT: "Parsing Failed", BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS, FRANCE, 1 January 1952 (1952-01-01), page 336, XP009501564, ISSN: 0037-8968 page 336; compound 1a last paragraph of right column; page 336 -----	1,10
X	WO 2012/068702 A1 (INST MED BIOTECHNOLOGY CAMS [CN]; LI ZHUORONG [CN]; GUO HUIFANG [CN];) 31 May 2012 (2012-05-31) claim 1 page 16; compound 3d -----	1,15
X	US 4 952 571 A (REDPATH JAMES [GB] ET AL) 28 August 1990 (1990-08-28) column 4, line 40 - line 41 column 5, line 59 - line 60 -----	10-13,15
A	WO 2015/077354 A1 (UNIV CHICAGO [US]) 28 May 2015 (2015-05-28) claims 1, 5 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/054688

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4299769	A	10-11-1981	NONE
WO 2012068702	A1	31-05-2012	NONE
US 4952571	A	28-08-1990	AT 128135 T 15-10-1995
		AU 617489 B2	28-11-1991
		CA 1308413 C	06-10-1992
		DE 68924308 D1	26-10-1995
		DE 68924308 T2	04-04-1996
		DK 340889 A	12-01-1990
		EP 0350990 A1	17-01-1990
		ES 2080064 T3	01-02-1996
		FI 893345 A	12-01-1990
		GR 3018356 T3	31-03-1996
		IE 68680 B1	10-07-1996
		JP H0285281 A	26-03-1990
		NZ 229876 A	26-03-1991
		PT 91117 A	08-02-1990
		US 4952571 A	28-08-1990
		ZA 8905087 B	28-03-1990
WO 2015077354	A1	28-05-2015	EP 3071209 A1 28-09-2016
		JP 2016538344 A	08-12-2016
		US 2016287623 A1	06-10-2016
		WO 2015077354 A1	28-05-2015

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1, 10(all partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 1 and 10 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1 and 10. The search of claims 1 and 10 was restricted to compounds of formulae Ia' and Ib', wherein R2 and R3 are other than hydrogen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

TÍTULO DE LA SOLICITUD

COMPUESTOS DE BENZO[b]TIOFENO COMO AGONISTAS DE STING

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente divulgación se refiere a compuestos y derivados de los mismos que pueden ser útiles como agonistas de STING (estimulador de genes de interferón) que activan la vía de STING. La presente divulgación también se refiere a procedimientos para la síntesis y a usos de dichos compuestos.

10 REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS PRESENTADO ELECTRÓNICAMENTE

 El listado de secuencias de la presente solicitud se presenta electrónicamente por medio de la EFS-Web como un listado de secuencias con formato ASCII con el nombre de archivo "24170_SEQLIST-OCT2017", fecha de creación del 24 de agosto de 2017 y un tamaño de 25 KB. Este listado de secuencias presentado por medio de la EFS-Web es parte de la
15 memoria descriptiva y se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 El sistema inmunitario ha evolucionado para reconocer y neutralizar diferentes tipos de amenazas para mantener la homeostasis del huésped y, en general, se desglosa en dos
20 partes: Adaptativo e innato. El sistema inmunitario adaptativo está especializado en reconocer como extraños aquellos antígenos que no se expresan de forma natural en el huésped y en montar una respuesta anti-antígeno a través de las acciones coordinadas de muchos subconjuntos de leucocitos. El rasgo característico de las respuestas inmunitarias adaptativas es su capacidad para proporcionar "memoria" o inmunidad duradera frente al antígeno detectado. Aunque este efecto
25 específico y duradero es importante para la salud y la supervivencia del huésped, la respuesta inmunitaria adaptativa requiere tiempo para generar una respuesta completa.

 El sistema inmunitario innato compensa este retraso temporal y está especializado en actuar rápidamente frente diferentes agresiones o señales de peligro. Proporciona la primera línea de defensa frente a bacterias, virus, parásitos y otras amenazas infecciosas, pero también
30 responde con fuerza a determinadas señales de peligro asociadas a daño celular o tisular. El sistema inmunitario innato no tiene especificidad antigénica pero sí responde a varios mecanismos efectores. La opsonización, fagocitosis, activación del sistema del complemento y producción de moléculas bioactivas solubles tales como citocinas o quimiocinas, son todos

mecanismos a través de los que el sistema inmunitario innato media su respuesta. Al responder a estos patrones moleculares asociados a daño (DAMP) o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) descritos anteriormente, el sistema inmunitario innato puede proporcionar una protección extensa frente a una amplia variedad de amenazas al huésped.

5 El ADN y ARN libres citosólicos están entre estos PAMP y DAMP.

Recientemente se ha demostrado que el sensor principal para el ADN citosólico es cGAS (GMP-AMP cíclico sintasa). Tras el reconocimiento del ADN citosólico, la cGAS cataliza la generación del dinucleótido cíclico 2'3'-cGAMP, un segundo mensajero atípico que se une con fuerza a la proteína adaptadora transmembranaria del retículo endoplásmico STING. Se experimenta un
10 cambio conformacional por STING unida a cGAMP, que se transloca a un compartimento perinuclear e induce la activación de los factores de transcripción críticos IRF-3 y NF- κ B. Esto da lugar a una inducción fuerte de interferones de tipo I y a una producción de citocinas proinflamatorias tales como IL-6, TNF- α e IFN- γ .

La importancia de los interferones de tipo I y las citocinas proinflamatorias en
15 varias células del sistema inmunitario se ha establecido muy bien. En particular, estas moléculas potencian con fuerza la activación de linfocitos T potenciando la capacidad de células dendríticas y macrófagos de captar, procesar, presentar y presentar de forma cruzada antígenos para los linfocitos T. La capacidad estimuladora de linfocitos T de estas células presentadoras de antígenos se aumenta por la regulación por incremento de moléculas coestimuladoras críticas,
20 tales como CD80 o CD86. Finalmente, los interferones de tipo I pueden ocupar rápidamente sus receptores análogos y desencadenar la activación de genes sensibles a interferón que pueden contribuir significativamente a la activación celular inmunitaria adaptativa.

Desde una perspectiva terapéutica, se demuestra que los interferones de tipo I tienen actividades antivíricas inhibiendo directamente la replicación del virus de la hepatitis B y
25 del virus de la hepatitis C en humanos, y estimulando las respuestas inmunitarias a células víricamente infectadas. Los compuestos que pueden inducir la producción de interferón de tipo I se usan en vacunas, donde actúan como coadyuvantes, potenciando las respuestas inmunitarias específicas a antígenos y minimizando los efectos secundarios reduciendo la dosis y ampliando la respuesta inmunitaria.

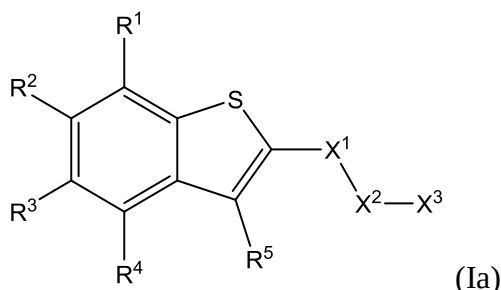
30 Además, los interferones, y los compuestos que pueden inducir la producción de interferones, tienen un uso potencial en el tratamiento de cánceres humanos. Dichas moléculas son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos con múltiples vías de actividad. Los interferones pueden inhibir la proliferación de células tumorales humanas directamente y pueden

ser sinérgicos con varios agentes quimioterápicos autorizados. Los interferones de tipo I pueden potenciar significativamente las respuestas inmunitarias antitumorales induciendo la activación de células inmunitarias tanto adaptativas como innatas. Finalmente, la invasividad tumoral se puede inhibir por los interferones modulando la expresión enzimática relacionada con la remodelación tisular.

En vista del potencial de los interferones de tipo I y de los compuestos inductores de interferones de tipo I como agentes antivíricos y antineoplásicos, aún existe la necesidad de obtener nuevos agentes que puedan inducir la producción potente de interferones de tipo I. Con el creciente número de datos que demuestran que la vía sensitiva de ADN citosólico cGAS-STING tiene una capacidad significativa para inducir interferones de tipo I, el desarrollo de agentes activadores de STING está tomando rápidamente un lugar importante en el panorama del tratamiento antitumoral en la actualidad.

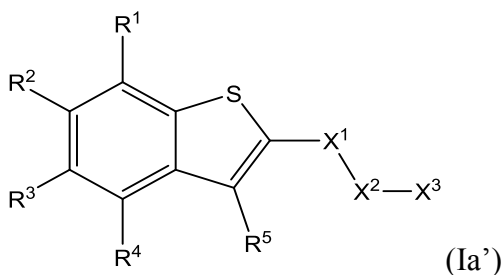
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (Ia). En particular, la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula estructural general (Ia):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento. Los modos de realización de la divulgación incluyen compuestos de fórmula general (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como síntesis y aislamiento de los compuestos de fórmula general (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se divulgan usos de los compuestos de fórmula general (Ia).

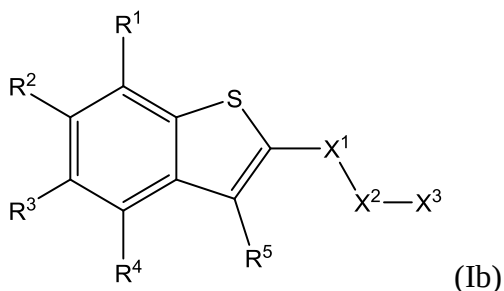
La presente divulgación también se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (Ia'). En particular, la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula estructural general (Ia'):



o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento. Los modos de realización de la divulgación incluyen compuestos de fórmula general (Ia'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como la síntesis y el aislamiento de compuestos de fórmula general (Ia'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se divulgan usos de los compuestos de fórmula general (Ia').

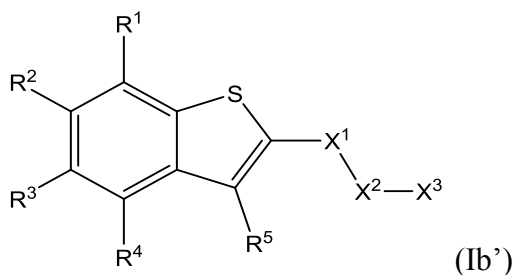
La presente divulgación también se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (Ib).

La presente divulgación también se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (Ib). En particular, la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula estructural general (Ib):



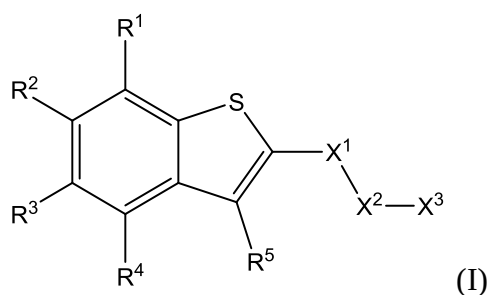
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento. Los modos de realización de la divulgación incluyen compuestos de fórmula general (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como síntesis y aislamiento de los compuestos de fórmula general (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se divulgan usos de los compuestos de fórmula general (Ib).

La presente divulgación también se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (Ib'). En particular, la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula estructural general (Ib'):



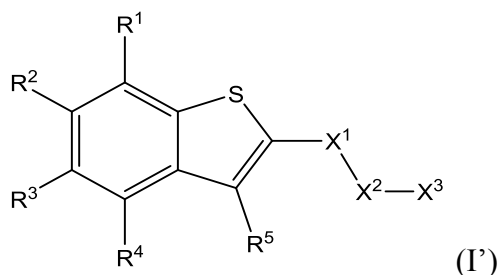
o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento. Los modos de realización de la divulgación incluyen compuestos de fórmula general (Ib'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como la síntesis y el aislamiento de los compuestos de fórmula general (Ib'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se divulgan usos de los compuestos de fórmula general (Ib').

Además, esta divulgación se refiere a usos de los compuestos de fórmula general (I):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento.

Adicionalmente, esta divulgación se refiere a usos de los compuestos de fórmula general (I'):



o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento.

Otros modos de realización, aspectos y características de la presente divulgación se describen además en o bien serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente divulgación incluye los compuestos de fórmula general (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente
5 aceptables pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular.

La presente divulgación incluye compuestos de fórmula general (Ia'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente
10 aceptables pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular.

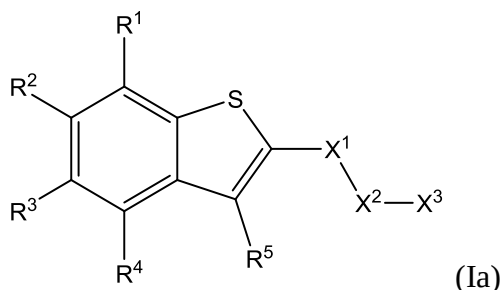
La presente divulgación también incluye los compuestos de fórmula general (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sus sales
15 farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular.

La presente divulgación también incluye compuestos de fórmula general (Ib'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sus sales
20 farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular.

Adicionalmente, la presente divulgación incluye usos de los compuestos de fórmula general (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de
25 fórmula general (I) pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular.

Adicionalmente, la presente divulgación incluye usos de los compuestos de fórmula general (I'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de
30 fórmula general (I') pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular.

Un primer modo de realización se refiere a compuestos de fórmula general (Ia):



- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un
- anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y $N(R^6)$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un
- anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y $N(R^6)$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$; R^5 está seleccionado de H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$;
- cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 ; X^1 es $C(O)$; X^2 es $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$; cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , y alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;
- opcionalmente 2 R^8 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros; opcionalmente 2 R^8 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros; X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$; y cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H,

COOR⁶, y SO₂R⁶; en la que cuando X¹-X²-X³ es X¹-CHR⁸-X³ o X¹-CHR⁸CH₂-X³, al menos uno de R² y R³ no está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OR⁶, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆.

En un primer aspecto del primer modo de realización, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, COOR⁶, y C(O)N(R⁶)₂. En ejemplos de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃. En ejemplos particulares de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H y F. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior.

En un segundo aspecto del primer modo de realización, R² está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido por OR⁶, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ sustituido por OR⁶, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N(R⁶). En ejemplos de este aspecto, R² está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, y N(R⁶)₂. En ejemplos particulares de este aspecto, R² está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o del primer aspecto descrito anteriormente.

En un tercer aspecto del primer modo de realización, R³ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido por OR⁶, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ sustituido por OR⁶, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N(R⁶). En ejemplos de este aspecto, R³ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, y N(R⁶)₂. En ejemplos particulares de este aspecto, R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a segundo descritos anteriormente.

En un cuarto aspecto del primer modo de realización, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a tercero descritos anteriormente.

En un quinto aspecto del primer modo de realización, R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, R^5 es H. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a cuarto descritos anteriormente.

En un sexto aspecto del primer modo de realización, cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 . En ejemplos de este aspecto, cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y CH_3 . En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a quinto descritos anteriormente.

En un séptimo aspecto del primer modo de realización, X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$. En ejemplos de este aspecto, X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$. En ejemplos particulares de este aspecto, X^3 es $COOR^6$. Incluso en ejemplos más particulares de este aspecto, X^3 es $COOH$. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a sexto descritos anteriormente.

En un octavo aspecto del primer modo de realización, cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 . En ejemplos de este aspecto, cada R^9 es independientemente H. En este aspecto, todos los demás grupos son

como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a séptimo descritos anteriormente.

En un noveno aspecto del primer modo de realización, X^2 es $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$, en el que cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , y alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$; opcionalmente 2 R^8 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros; opcionalmente 2 R^8 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros. En un primer ejemplo de este aspecto, X^2 es CH_2CHR^8 , en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido por OH, alquilo C_1-C_3 sustituido por O-alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 . En casos particulares del primer ejemplo, X^2 es CH_2CHR^8 , en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 , y ciclopropilo. En un segundo ejemplo de este aspecto, X^2 es CHR^8CHR^8 , en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido por OH, alquilo C_1-C_3 sustituido por O-alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 , y opcionalmente 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros. En casos particulares de este segundo ejemplo, X^2 es CHR^8CHR^8 , en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3 , y opcionalmente 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros. En un tercer ejemplo de este aspecto, X^2 es $CH_2C(R^8)_2$, en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido por OH, alquilo C_1-C_3 sustituido por O-alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 , y opcionalmente 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros. En casos particulares de este tercer ejemplo, X^2 es $CH_2C(R^8)_2$, en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3 , y opcionalmente 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a octavo descritos anteriormente.

En un décimo aspecto del primer modo de realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-

C_3 , y $N(R^6)_2$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_3 , y $N(R^6)_2$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, OR^6 , alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; X^2 es CH_2CHR^8 ; cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido por OH, alquilo C_1-C_3 sustituido por O-alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 ; y X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$; en el que $X^1-X^2-X^3$ está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)-CH_2CHR^8-COOR^6$, $C(O)-CH_2CHR^8-SO_2R^6$, y $C(O)-CH_2CHR^8-C(O)N(R^9)_2$.

En ejemplos de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 , y $N(R^6)_2$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 , y $N(R^6)_2$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^5 es H; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y CH_3 ; X^2 es CH_2CHR^8 ; R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 , y ciclopropilo; y X^3 es $COOH$; en el que $X^1-X^2-X^3$ es $C(O)-CH_2CHR^8-COOH$. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior.

En un undécimo aspecto del primer modo de realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_3 , y $N(R^6)_2$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_3 , y $N(R^6)_2$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, OR^6 , alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; X^2 es CHR^8CHR^8 ; cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido por OH, alquilo C_1-C_3 sustituido por O-alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 , y en el que opcionalmente 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros; y X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$; en el que $X^1-X^2-X^3$ está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)-CHR^8CHR^8-COOR^6$, $C(O)-CHR^8CHR^8-SO_2R^6$, y $C(O)-CHR^8CHR^8-C(O)N(R^9)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^2 está seleccionado del

grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂; R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R⁵ es H; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y CH₃; X² es CHR⁸CHR⁸; cada R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃, y en el que opcionalmente 2 R⁸ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros; y X³ es COOH; en el que X¹-X²-X³ es C(O)-CHR⁸CHR⁸-COOH. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior.

En un duodécimo aspecto del primer modo de realización, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; R² está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, y N(R⁶)₂; R³ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, y N(R⁶)₂; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, OR⁶, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; X² es CH₂C(R⁸)₂; cada R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido por OH, alquilo C₁-C₃ sustituido por O-alquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₆, y en el que opcionalmente 2 R⁸ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros; y X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; en el que X¹-X²-X³ está seleccionado del grupo que consiste en C(O)-CH₂C(R⁸)₂-COOR⁶, C(O)-CH₂C(R⁸)₂-SO₂R⁶, y C(O)-CH₂C(R⁸)₂-C(O)N(R⁹)₂. En ejemplos de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R² está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂; R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R⁵ es H; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y CH₃; X² es CH₂C(R⁸)₂; cada R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃, y en el que opcionalmente 2 R⁸ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros; y X³ es COOH; en el que X¹-X²-X³ es C(O)-CH₂C(R⁸)₂-COOH. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior.

Un decimotercer aspecto del primer modo de realización se refiere a una composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición farmacéutica (a) un compuesto de

acuerdo con la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un decimocuarto aspecto del primer modo de realización se refiere a

- 5 procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un decimoquinto aspecto del primer modo de realización se refiere a

- 10 procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimotercer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

Un decimosexto aspecto del primer modo de realización se refiere a

- 15 procedimientos de inducción de una producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un decimoséptimo aspecto del primer modo de realización se refiere a

- 20 procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimotercer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

Un decimoctavo aspecto del primer modo de realización se refiere a

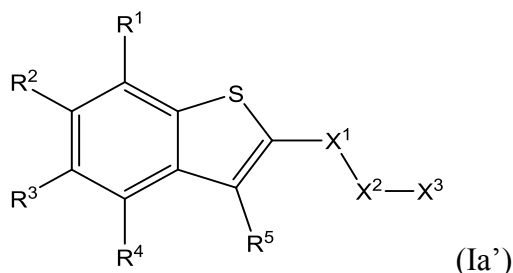
- 25 procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia) del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un decimonoveno aspecto se refiere a procedimientos de inducción de una

- 30 producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimotercer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

En cada aspecto del primer modo de realización descrito en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 y X^3 de fórmula general (Ia), y los diversos aspectos y ejemplos de los mismos, están seleccionados cada uno independientemente entre sí, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , y R^9 no sea H.

5 Un segundo modo de realización se refiere a compuestos de fórmula general (Ia'):



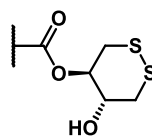
o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, C_1-C_6 haloalquilo sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos C_3-C_6 cicloalquilo y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada

uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂; opcionalmente R³ y R⁴ se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶) en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

10 R⁵ está seleccionado de H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆, en el que dichos alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆ están sustituidos opcionalmente por

15 OH, O(alquilo C₁-C₃), y O(haloalquilo C₁-C₃); X¹ es C(O); X² es (C(R⁸)₂)₍₁₋₃₎; cada R⁸ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶), en el que dicho alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR⁶, N(R⁶)₂, y SR⁶, y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente

20 adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; opcionalmente los 2 R⁸, en átomos de carbono diferentes, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros; opcionalmente los 2 R⁸, en un átomo de carbono individual, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros; X³



está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; y cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR⁶, y SO₂R⁶; en el que cuando X¹-X²-X³ es X¹-CHR⁸-X³ o

30

$X^1-CHR^8CH_2-X^3$, al menos uno de R^2 y R^3 no está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OR^6 , alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 .

En un primer aspecto del segundo modo de realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior.

En un segundo aspecto del segundo modo de realización, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos de este aspecto, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y Salquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o del primer aspecto descrito anteriormente.

En un tercer aspecto del segundo modo de realización, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR⁶, N(R⁶)₂, y SR⁶, y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃. En ejemplos de este aspecto, R³ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, Oalquilo C₁-C₃, Ohaloalquilo C₁-C₃, OH, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, N(alquilo C₁-C₃)₂, NH(alquilo C₁-C₃), y Salquilo C₁-C₃. En ejemplos particulares de este aspecto, R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a segundo descritos anteriormente.

En un cuarto aspecto del segundo modo de realización, R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂. En ejemplos de este aspecto, R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃. En ejemplos particulares de este aspecto, R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a tercero descritos anteriormente.

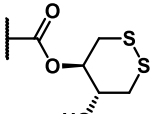
En algunos ejemplos de los tercer y cuarto aspectos del segundo modo de realización, R³ y R⁴ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶) en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃. En dicho primer ejemplo, R³ y R⁴ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico condensado de 5 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N, y el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por uno o más de alquilo C₁-C₃. En dicho segundo ejemplo, R³ y R⁴ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico condensado de 5 miembros que incluye 1 a 2 miembros de

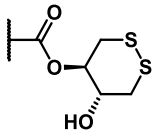
anillo seleccionados del grupo que consiste en O y N, y el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por uno o más de CH₃. En dichos ejemplos, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior.

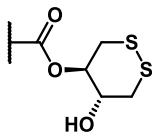
En un quinto aspecto del segundo modo de realización, R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂. En ejemplos de este aspecto, R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃. En ejemplos particulares de este aspecto, R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a cuarto descritos anteriormente.

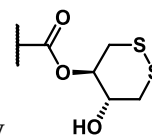
En un sexto aspecto del segundo modo de realización, cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆, en el que dichos alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆ están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C₁-C₃), O(haloalquilo C₁-C₃). En ejemplos de este aspecto, cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a quinto descritos anteriormente.

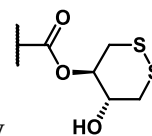
En un séptimo aspecto del segundo modo de realización, X³ está seleccionado del

grupo que consiste en COOR⁶, , C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂. En

ejemplos de este aspecto, X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, , SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂. En ejemplos particulares de este aspecto, X³ está seleccionado del grupo

que consiste en COOR⁶ y . En incluso ejemplos más particulares de este aspecto, X³



está seleccionado del grupo que consiste en COOH , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, y . En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a sexto descritos anteriormente.

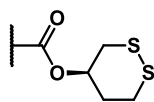
En un octavo aspecto del segundo modo de realización, cada R^9 está

- 5 independientemente seleccionado del grupo que consiste en H , COOR^6 , y SO_2R^6 . En ejemplos de este aspecto, cada R^9 es independientemente H . En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a séptimo descritos anteriormente.

- En un noveno aspecto del segundo modo de realización, X^2 es $(\text{C}(\text{R}^8)_2)_{(1-3)}$, en el
- 10 que cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H , halógeno, CN , OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, SR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O , S , N , y $\text{N}(\text{R}^6)$, en el que dichos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y los grupos de
- 15 anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN , OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. En un primer ejemplo de este aspecto, X^2 es CH_2CHR^8 , en el que R^8
- 20 está seleccionado del grupo que consiste en H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por OH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por O -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$. En casos particulares del primer ejemplo, X^2 es CH_2CHR^8 , en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OCH_3 , y ciclopropilo. En un segundo ejemplo de este aspecto, X^2 es CHR^8CHR^8 , en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste
- 25 en H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por OH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por O -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y opcionalmente los 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros. En casos particulares de este segundo ejemplo, X^2 es CHR^8CHR^8 , en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y opcionalmente los 2 R^8 se toman conjuntamente,
- 30 junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros. En casos específicos de este segundo ejemplo, X^2 es CHR^8CHR^8 , en el que los dos 2

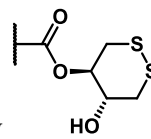
R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 miembros. En un tercer ejemplo de este aspecto, X^2 es $CH_2C(R^8)_2$, en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 sustituido por Oalquilo C_1-C_4 , y cicloalquilo C_3-C_6 , y opcionalmente los 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros. En casos particulares de este tercer ejemplo, X^2 es $CH_2C(R^8)_2$, en el que R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, OH, y CH_3 . En casos adicionales de este tercer ejemplo, X^2 es $CH_2C(R^8)_2$, en el que los dos 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a octavo descritos anteriormente.

En un décimo aspecto del segundo modo de realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y Salquilo C_1-C_3 ; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y Salquilo C_1-C_3 ; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ; X^1 es $C(O)$; X^2 es CH_2CHR^8 ; X^3 está



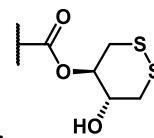
seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 ; y R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 sustituido por Oalquilo C_1-C_4 , y cicloalquilo C_3-C_6 . En ejemplos de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que

consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄; X¹ es C(O); X² es CH₂CHR⁸; X³ está

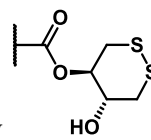


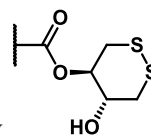
seleccionado del grupo que consiste en COOH, COOC(CH₃)₃, y ; y R⁸ está
seleccionado del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
CH₂OCH₃, y ciclopropilo. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en
5 la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior.

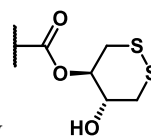
En un decimoprimer aspecto del segundo modo de realización, R¹ está
seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; R² está
seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, Oalquilo C₁-
C₃, Ohaloalquilo C₁-C₃, OH, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, N(alquilo C₁-C₃)₂, NH(alquilo C₁-
10 C₃), y Salquilo C₁-C₃; R³ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃,
haloalquilo C₁-C₃, Oalquilo C₁-C₃, Ohaloalquilo C₁-C₃, OH, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃,
N(alquilo C₁-C₃)₂, NH(alquilo C₁-C₃), y Salquilo C₁-C₃; R⁴ está seleccionado del grupo que
consiste en H, F, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; R⁵ está seleccionado del grupo que consiste
en H, F, Cl, OR⁶, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; cada R⁶ está independientemente
15 seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄; X¹ es C(O); X² es

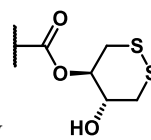


CHR⁸CHR⁸; X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, , SO₂R⁶, y
C(O)N(R⁹)₂, en el que cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en
H, COOR⁶, y SO₂R⁶; y cada R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄,
alquilo C₁-C₄ sustituido por OH, alquilo C₁-C₄ sustituido por Oalquilo C₁-C₄, y cicloalquilo C₃-
20 C₆, y en el que opcionalmente los 2 R⁸ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que
están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros. En ejemplos de este aspecto,
R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R² está seleccionado del grupo que
consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃,
OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃; R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F,
25 CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂,
SCH₃, y NHCH₃; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R⁵ está seleccionado del
grupo que consiste en H y Cl; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que
consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄; X¹ es C(O); X² es CHR⁸CHR⁸; X³ está

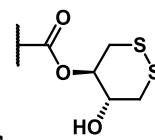


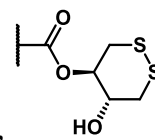
seleccionado del grupo que consiste en COOH , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, y ; y cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En ejemplos adicionales de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCHF_2 , SCH_3 , y NHCH_3 ; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCHF_2 , SCH_3 , y NHCH_3 ; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; X^1 es $\text{C}(\text{O})$; X^2 es CHR^8CHR^8 ; X^3 está



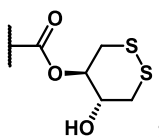
seleccionado del grupo que consiste en COOH , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, y ; y los 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior.

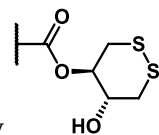
En un decimosegundo aspecto del segundo modo de realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{OC}_1\text{-C}_3$, OH, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_3$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, y Salquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, Ohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_3$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, y Salquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, OR^6 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; X^1 es $\text{C}(\text{O})$; X^2 es



$\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)_2$; X^3 está seleccionado del grupo que consiste en COOR^6 , , SO_2R^6 , y $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR^6 , y SO_2R^6 ; y cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y cicloalquilo

C₃-C₆, y en el que opcionalmente los 2 R⁸ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros. En ejemplos de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R² está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃,
 5 OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃; R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄; X¹ es C(O); X² es CH₂C(R⁸)₂; X³ está seleccionado del

10 grupo que consiste en COOH, COOC(CH₃)₃, y ; y cada R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en H, OH, y CH₃. En ejemplos adicionales de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R² está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃; R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃,
 15 CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄; X¹ es C(O); X² es CH₂C(R⁸)₂; X³ está seleccionado del grupo que

20 ; y los 2 R⁸ se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior.

Un decimotercer aspecto del segundo modo de realización se refiere a una composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición farmacéutica (a) un compuesto de
 25 acuerdo con la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un decimocuarto aspecto del segundo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia') del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

5 Un decimoquinto aspecto del segundo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimotercer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

10 Un decimosexto aspecto del segundo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia') del primer modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

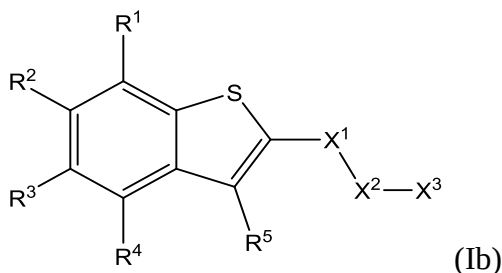
15 Un decimoséptimo aspecto del segundo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimotercer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

20 Un decimoctavo aspecto del segundo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo la fórmula general (Iaa) del segundo modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimosegundo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

25 Un decimonoveno aspecto del segundo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimotercer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

30 En cada aspecto del segundo modo de realización descrito en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 y X^3 de fórmula general (Ia'), y los diversos aspectos y ejemplos de los mismos, están seleccionados cada uno independientemente entre sí, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , y R^9 no sea H.

Un tercer modo de realización se refiere a compuestos de fórmula general (Ib):



- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y $N(R^6)$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y $N(R^6)$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$; R^5 está seleccionado de H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalcoxi C_1-C_6 ; X^1 es C(O); X^2 es CH_2CHR^8 ; cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , y alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$; X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$; y cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 ; en la que $X^1-X^2-X^3$ es $X^1-CH_2CHR^8-X^3$.

En un primer aspecto del tercer modo de realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$. En ejemplos de

este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior.

5 En un segundo aspecto del tercer modo de realización, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y $N(R^6)$. En ejemplos de este aspecto, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , y $N(R^6)_2$. En ejemplos particulares de este aspecto, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 , y $N(R^6)_2$. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o del primer aspecto descrito anteriormente.

15 En un tercer aspecto del tercer modo de realización, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 sustituido por OR^6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y $N(R^6)$. En ejemplos de este aspecto, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , y $N(R^6)_2$. En ejemplos particulares de este aspecto, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 , y $N(R^6)_2$. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a segundo descritos anteriormente.

25 En un cuarto aspecto del tercer modo de realización, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la

fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a tercero descritos anteriormente.

En un quinto aspecto del tercer modo de realización, R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, R^5 es H. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a cuarto descritos anteriormente.

En un sexto aspecto del tercer modo de realización, cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 . En ejemplos de este aspecto, cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos particulares de este aspecto, cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y CH_3 . En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a quinto descritos anteriormente.

En un séptimo aspecto del tercer modo de realización, X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$. En ejemplos de este aspecto, X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$. En ejemplos particulares de este aspecto, X^3 es $COOR^6$. Incluso en ejemplos más particulares de este aspecto, X^3 es $COOH$. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a sexto descritos anteriormente.

En un octavo aspecto del tercer modo de realización, cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 . En ejemplos de este aspecto, cada R^9 es independientemente H. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a séptimo descritos anteriormente.

En un noveno aspecto del tercer modo de realización, X^2 es CH_2CHR^8 , en el que cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , y alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^8 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido por OH, alquilo C_1-C_3 sustituido por O-

alquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₆. En ejemplos particulares, R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂OCH₃, y ciclopropilo. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a octavo descritos anteriormente.

5 En un décimo aspecto del tercer modo de realización, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; R² está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, y N(R⁶)₂; R³ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, y N(R⁶)₂; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, OR⁶, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido por OH, alquilo C₁-C₃ sustituido por O-alquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₆; y X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; en el que X¹-X²-X³ está seleccionado del grupo que consiste en C(O)-CH₂CHR⁸-COOR⁶, C(O)-CH₂CHR⁸-SO₂R⁶, y C(O)-CH₂CHR⁸-C(O)N(R⁹)₂. En ejemplos de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R² está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂; R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃, y N(R⁶)₂; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R⁵ es H; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y CH₃; R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂OCH₃, y ciclopropilo; y X³ es COOH; en el que X¹-X²-X³ es C(O)-CH₂CHR⁸-COOH. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior.

25 Un decimoprimer aspecto del tercer modo de realización se refiere a una composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición farmacéutica (a) un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimoprimer descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Un decimosegundo aspecto del tercer modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula

general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a décimo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un decimotercer aspecto del tercer modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden
5 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimoprimer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

Un decimocuarto aspecto del tercer modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
10 de acuerdo con la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a décimo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

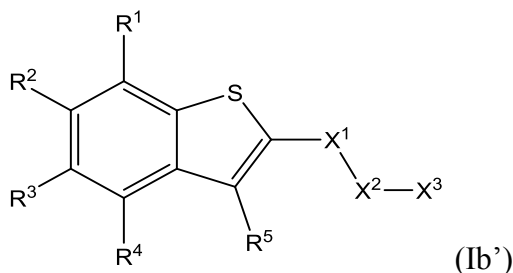
Un decimoquinto aspecto del tercer modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una
15 composición de acuerdo con el decimoprimer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

Un decimosexto aspecto del tercer modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo
20 con la fórmula general (Ib) del tercer modo de realización anterior o de los aspectos primero a décimo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un decimoséptimo aspecto del tercer modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de
25 acuerdo con el decimoprimer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

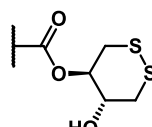
En cada aspecto del tercer modo de realización descrito en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 y X^3 de fórmula general (Ib), y los diversos aspectos y ejemplos de los mismos, están seleccionados cada uno independientemente entre sí, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , y R^9 no sea H.

Un cuarto modo de realización se refiere a compuestos de fórmula general (Ib'):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 ,

- haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂; opcionalmente R³ y R⁴ se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶) en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido
- 5 opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; R⁵ está seleccionado de H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo
- 10 C₁-C₆, en el que dichos alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆ están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C₁-C₃), y O(haloalquilo C₁-C₃); X¹ es C(O); X² es CH₂CHR⁸; cada R⁸ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶),
- 15 en el que dichos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR⁶, N(R⁶)₂, y SR⁶, y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente
- 20 adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; X³



está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; y cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR⁶, y SO₂R⁶; en la que X¹-X²-X³ es C(O)-CH₂CHR⁸-X³.

- En un primer aspecto del cuarto modo de realización, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂. En ejemplos de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃. En
- 30 ejemplos particulares de este aspecto, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en H y F. En

este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior.

En un segundo aspecto del cuarto modo de realización, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃. En ejemplos de este aspecto, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, Oalquilo C₁-C₃, Ohaloalquilo C₁-C₃, OH, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, $N(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$, $NH(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)$, y Salquilo C₁-C₃. En ejemplos particulares de este aspecto, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o del primer aspecto descrito anteriormente.

En un tercer aspecto del cuarto modo de realización, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, C₂-C₆ alquinilo, C₂-C₆ haloalquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃. En ejemplos de este aspecto, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, Oalquilo C₁-C₃, Ohaloalquilo C₁-C₃, OH, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, $N(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)$

$C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y $Salquilo C_1-C_3$. En ejemplos particulares de este aspecto, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de

5 realización anterior o de los aspectos primero a segundo descritos anteriormente.

En un cuarto aspecto del cuarto modo de realización, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H , halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , $alquilo C_1-C_6$, $haloalquilo C_1-C_6$, $alquilo C_1-C_6$ sustituido por OR^6 , $alquilo C_1-C_6$ sustituido por SR^6 , $alquilo C_1-C_6$ sustituido por $N(R^6)_2$, $haloalquilo C_1-C_6$ sustituido por OR^6 , $haloalquilo C_1-C_6$ sustituido por SR^6 , y $haloalquilo C_1-C_6$

10 sustituido por $N(R^6)_2$. En ejemplos de este aspecto, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H , F , $alquilo C_1-C_3$, y $haloalquilo C_1-C_3$. En ejemplos particulares de este aspecto, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F . En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a tercero descritos anteriormente.

En algunos ejemplos de los tercer y cuarto aspectos del cuarto modo de realización, R^3 y R^4 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O , S , N , y $N(R^6)$ en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en $alquilo C_1-C_3$ y

20 $haloalquilo C_1-C_3$. En dicho primer ejemplo, R^3 y R^4 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico condensado de 5 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O , S , y N , y el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por uno o más de $alquilo C_1-C_3$. En dicho segundo ejemplo, R^3 y R^4 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos,

25 para formar un anillo heterocíclico condensado de 5 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O y N , y el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por uno o más de CH_3 . En dichos ejemplos, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior.

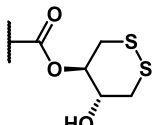
En un quinto aspecto del cuarto modo de realización, R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H , halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN , $alquilo C_1-C_6$ sustituido por OR^6 , $alquilo C_1-C_6$ sustituido por SR^6 , $alquilo C_1-C_6$ sustituido por $N(R^6)_2$, $haloalquilo C_1-C_6$ sustituido por OR^6 , $haloalquilo C_1-C_6$ sustituido por SR^6 , y $haloalquilo C_1-C_6$ sustituido por $N(R^6)_2$. En

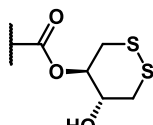
30 ejemplos de este aspecto, R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H , F , Cl , $alquilo C_1-C_3$,

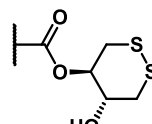
y haloalquilo C₁-C₃. En ejemplos particulares de este aspecto, R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a cuarto descritos anteriormente.

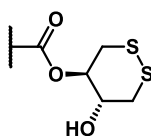
5 En un sexto aspecto del cuarto modo de realización, cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆, en el que dichos alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆ están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C₁-C₃), y O(haloalquilo C₁-C₃). En ejemplos de este aspecto, cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a quinto descritos anteriormente.

En un séptimo aspecto del cuarto modo de realización, X³ está seleccionado del

grupo que consiste en COOR⁶, , C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂. En

15 ejemplos de este aspecto, X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, , SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂. En ejemplos particulares de este aspecto, X³ está seleccionado del grupo

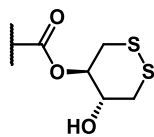
que consiste en COOR⁶ y . En incluso ejemplos más particulares de este aspecto, X³

está seleccionado del grupo que consiste en COOH, COOC(CH₃)₃, y . En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a sexto descritos anteriormente.

20 En un octavo aspecto del cuarto modo de realización, cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR⁶, y SO₂R⁶. En ejemplos de este aspecto, cada R⁹ es independientemente H. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a séptimo descritos anteriormente.

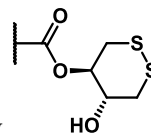
En un noveno aspecto del cuarto modo de realización, X^2 es CH_2CHR^8 , en el que cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 . En ejemplos de este aspecto, R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 sustituido por Oalquilo C_1-C_4 , y cicloalquilo C_3-C_6 . En ejemplos particulares, R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 , y ciclopropilo. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a octavo descritos anteriormente.

En un décimo aspecto del cuarto modo de realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y Salquilo C_1-C_3 ; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y Salquilo C_1-C_3 ; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ; cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ; X^1 es $C(O)$; X^2 es CH_2CHR^8 ; X^3 está



seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 ; y R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 sustituido por Oalquilo C_1-C_4 , y cicloalquilo C_3-C_6 . En ejemplos de este aspecto, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R^2 está seleccionado del grupo

que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃; R³ está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃, y NHCH₃; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y F; R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄; X¹ es C(O); X² es CH₂CHR⁸; X³ está



seleccionado del grupo que consiste en COOH, COOC(CH₃)₃, y CC(C)(C)OC(=O)R; y R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂OCH₃, y ciclopropilo. En este aspecto, todos los demás grupos son como se proporciona en la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior.

Un decimoprimer aspecto del cuarto modo de realización se refiere a una composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición farmacéutica (a) un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a decimoprimer descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un decimosegundo aspecto del cuarto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a décimo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un decimotercer aspecto del cuarto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimoprimer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

Un decimocuarto aspecto del cuarto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a décimo descritos anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

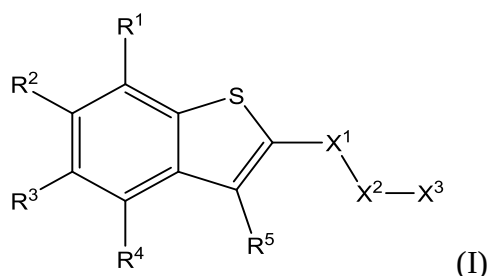
Un decimoquinto aspecto del cuarto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimoprimer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

5 Un decimosexto aspecto del cuarto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de la producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ib') del cuarto modo de realización anterior o de los aspectos primero a

10 Un decimoséptimo aspecto del cuarto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con el decimoprimer aspecto descrito anteriormente al sujeto.

En cada aspecto del cuarto modo de realización descrito en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 y X^3 de fórmula general (Ib'), y los diversos aspectos y ejemplos de los mismos, están seleccionados cada uno independientemente entre sí, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , y R^9 no sea H.

Los aspectos de un quinto modo de realización de esta divulgación se refieren a 20 usos de compuestos de fórmula general (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular. En estos aspectos del quinto modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, $COOR^6$, y $C(O)N(R^6)_2$; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , alquilo C_1-

C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido por OR⁶, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ sustituido por OR⁶, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N(R⁶); R³ está

5 seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido por OR⁶, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ sustituido por OR⁶, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, y

10 N(R⁶); R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, COOR⁶, y C(O)N(R⁶)₂; R⁵ está seleccionado de H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, COOR⁶, y C(O)N(R⁶)₂; cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-

15 C₆; X¹ es C(O); X² es (C(R⁸))₂₍₁₋₃₎; cada R⁸ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, y alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂; opcionalmente los 2 R⁸ se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros; opcionalmente 2 los R⁸ se pueden tomar conjuntamente,

20 junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros; X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; y cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR⁶, y SO₂R⁶.

Un primer aspecto del quinto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad

25 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un segundo aspecto del quinto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula general

30 (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un tercer aspecto del quinto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que

comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

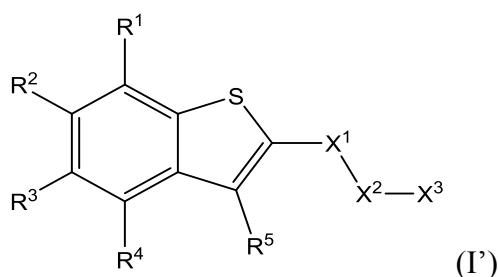
Un cuarto aspecto del quinto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula general (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un quinto aspecto del quinto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un sexto aspecto del quinto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula general (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

En cada aspecto del quinto modo de realización descrito en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 y X^3 de fórmula general (I), y los diversos aspectos y ejemplos de los mismos, están seleccionados cada uno independientemente entre sí, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , y R^9 no sea H.

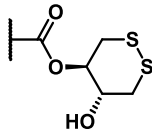
Los aspectos de un sexto modo de realización de esta divulgación se refieren a usos de compuestos de fórmula general (I'), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula general (I') pueden ser útiles como agentes para inducir respuestas inmunitarias, para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING y/o para tratar un trastorno de proliferación celular. En estos aspectos del quinto modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6

- sustituido por OR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por SR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por $\text{N}(\text{R}^6)_2$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por OR^6 , haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por SR^6 , y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por $\text{N}(\text{R}^6)_2$; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, COOR^6 , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $\text{N}(\text{R}^6)$, en el que dichos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más
- 10 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, COOR^6 , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $\text{N}(\text{R}^6)$, en el que dichos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más
- 15 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, SR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por OR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por SR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por $\text{N}(\text{R}^6)_2$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por OR^6 , haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por SR^6 , y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por $\text{N}(\text{R}^6)_2$; opcionalmente R^3 y R^4 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $\text{N}(\text{R}^6)$ en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido
- 20 opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^5 está seleccionado de H, halógeno, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, CN, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por OR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por SR^6 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por $\text{N}(\text{R}^6)_2$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por OR^6 , haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por SR^6 , y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido por $\text{N}(\text{R}^6)_2$; cada R^6
- 25
- 30

está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆, en el que dichos alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆ están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C₁-C₃), y O(haloalquilo C₁-C₃); X¹ es C(O); X² es (C(R⁸))₂₍₁₋₃₎; cada R⁸ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶), en el que dichos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR⁶, N(R⁶)₂, y SR⁶, y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; opcionalmente los 2 R⁸, en átomos de carbono diferentes, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros; opcionalmente los 2 R⁸, en un átomo de carbono individual, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros; X³

está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, , C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; y cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR⁶, y SO₂R⁶.

Un primer aspecto del sexto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I') anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un segundo aspecto del sexto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula general (I') anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un tercer aspecto del sexto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

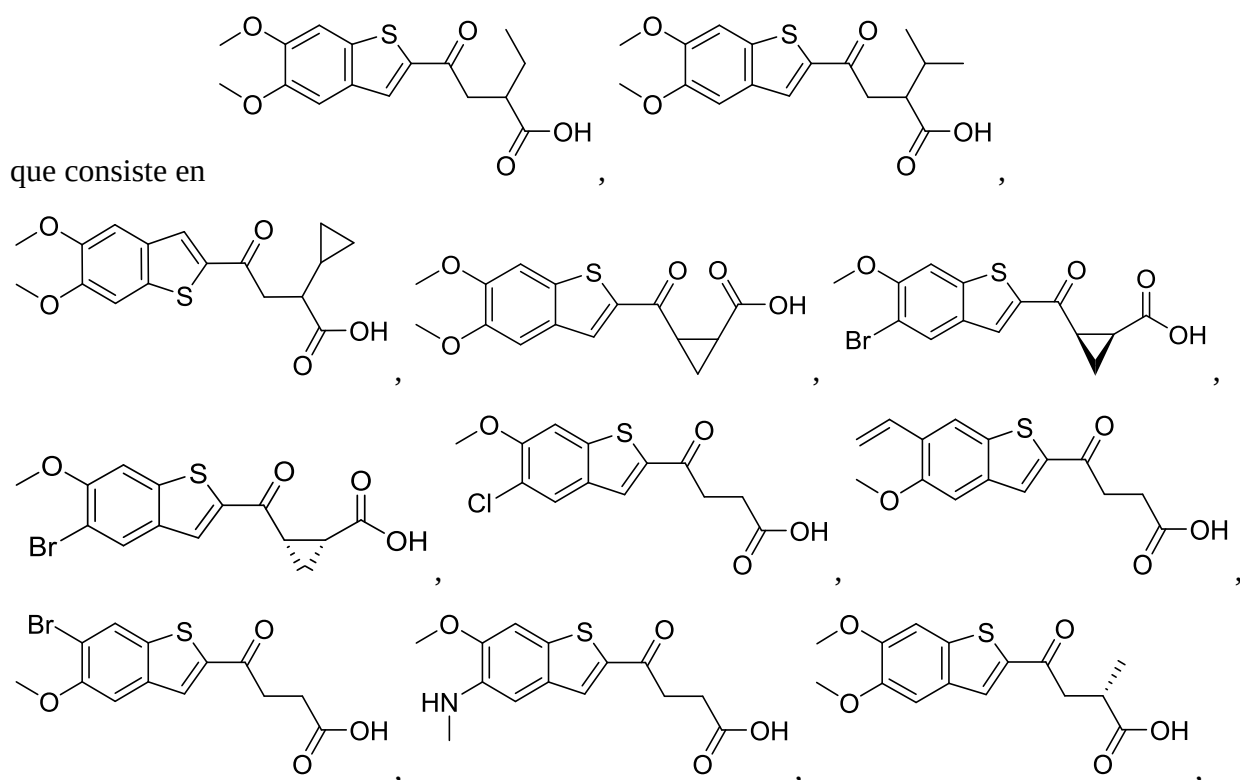
Un cuarto aspecto del sexto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula general (I') anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

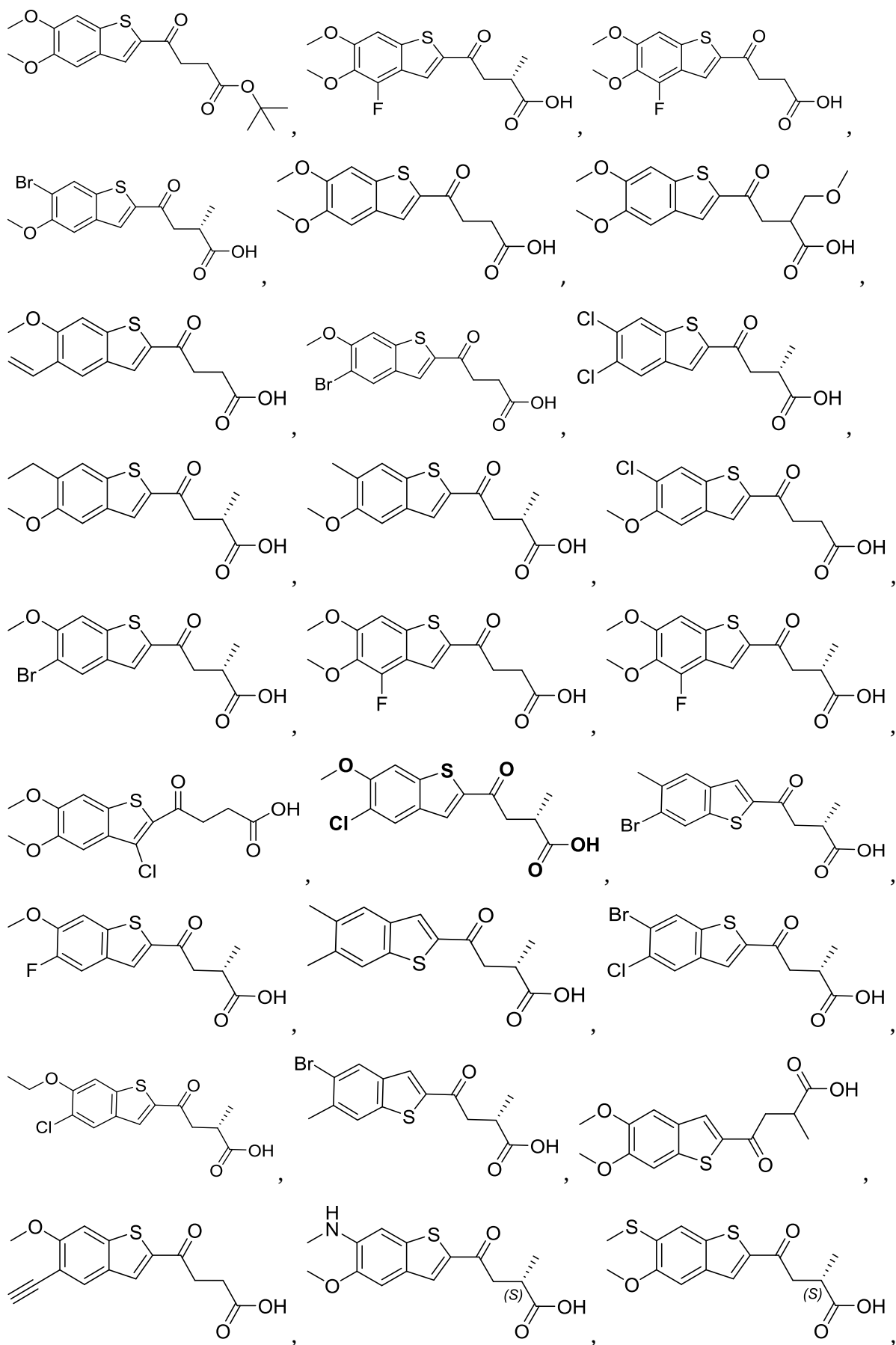
Un quinto aspecto del sexto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I') anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un sexto aspecto del sexto modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula general (I') anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

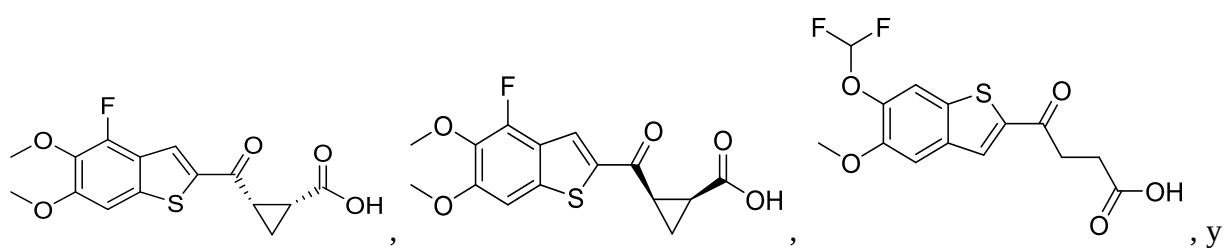
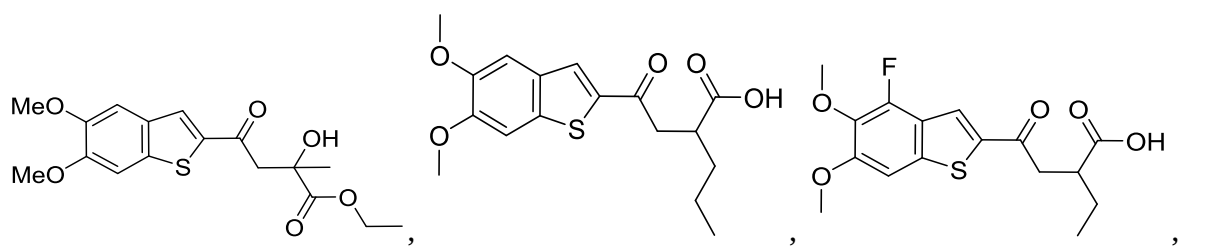
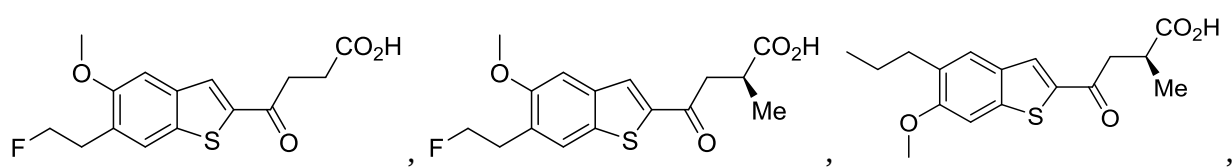
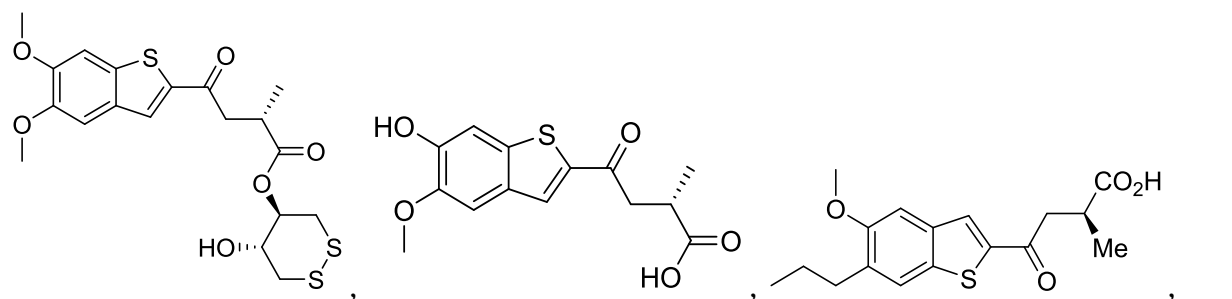
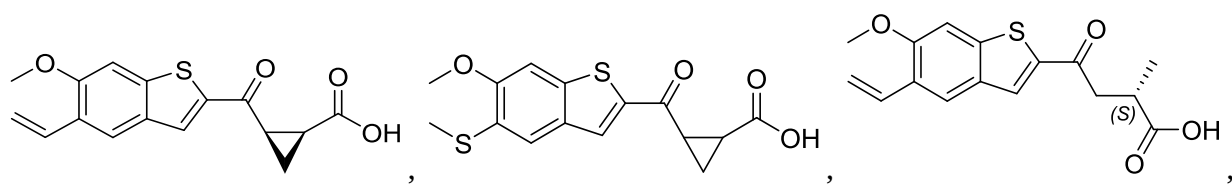
En cada aspecto del sexto modo de realización descrito en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 y X^3 de fórmula general (I'), y los diversos aspectos y ejemplos de los mismos, están seleccionados cada uno independientemente entre sí, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , y R^9 no sea H.

Un séptimo modo de realización se refiere a un compuesto seleccionado del grupo

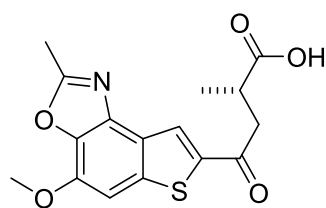




5

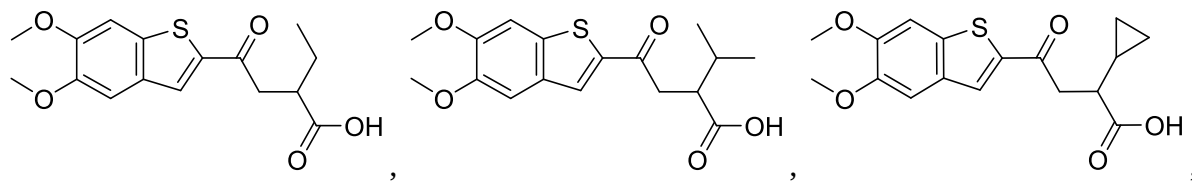


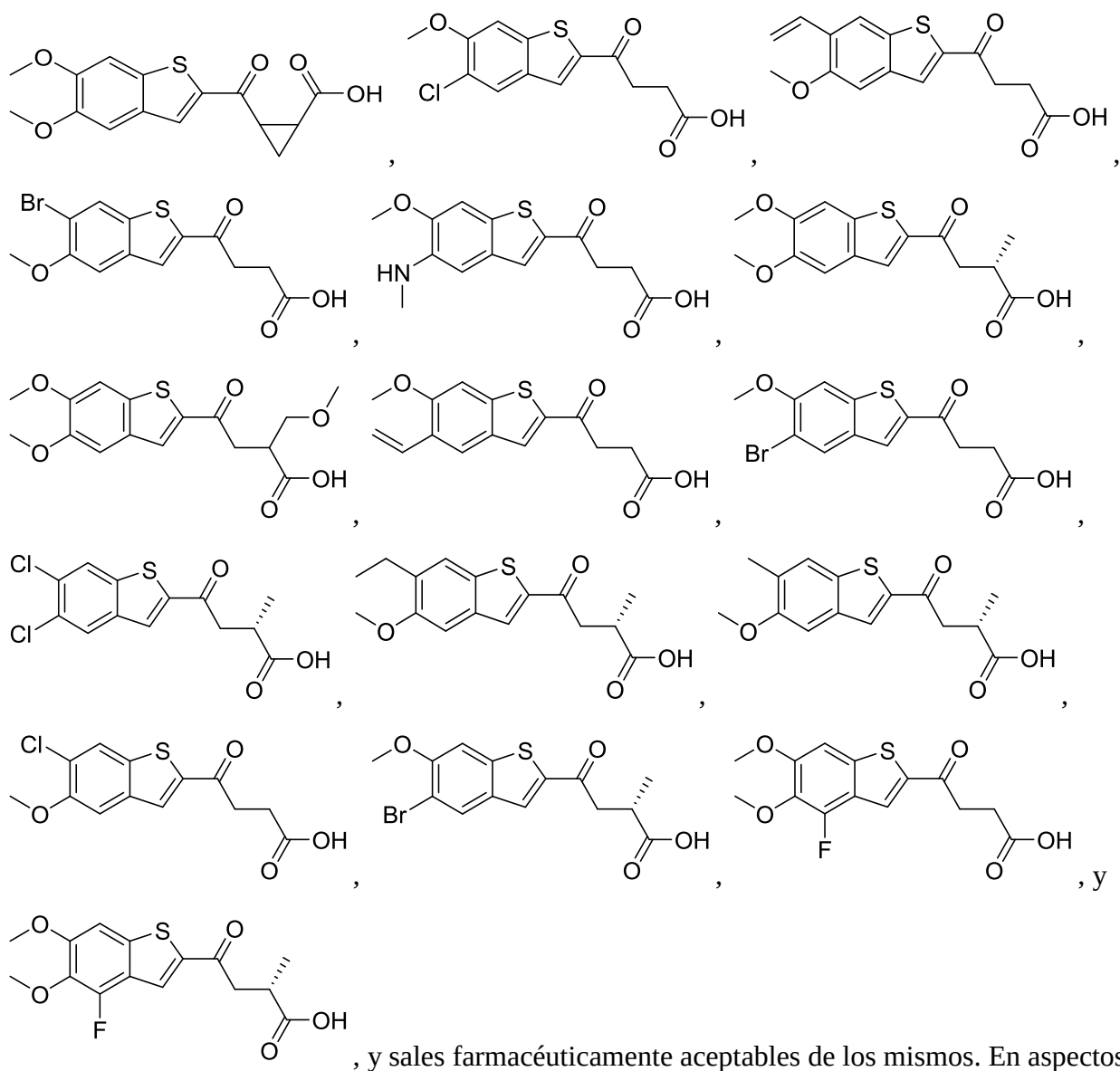
5



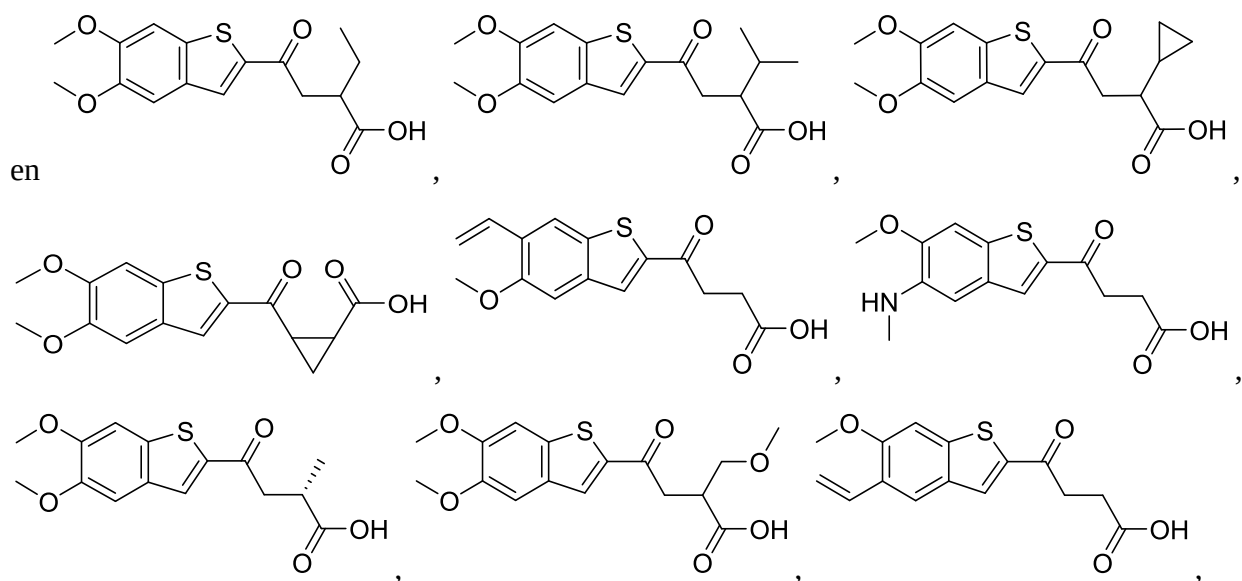
, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En aspectos de

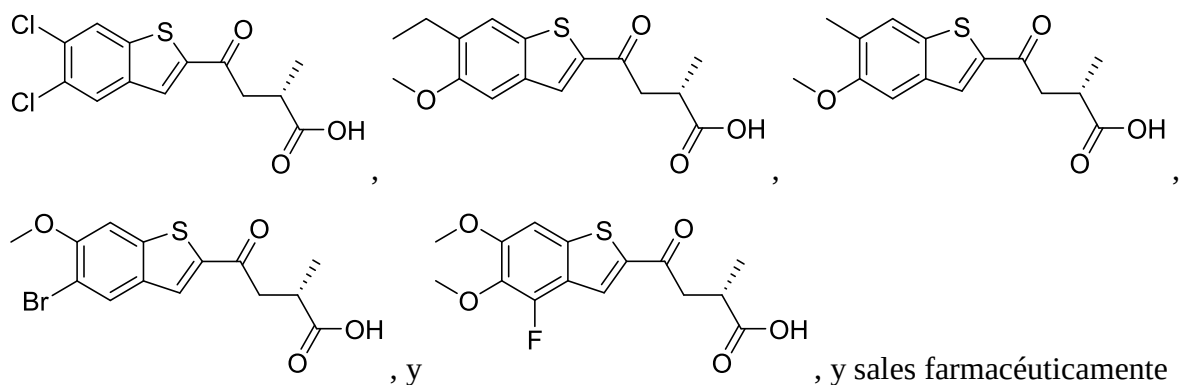
este séptimo modo de realización, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en





adicionales de este modo de realización, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste





aceptables de los mismos.

Un primer aspecto del séptimo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el séptimo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un segundo aspecto del séptimo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con el séptimo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un tercer aspecto del séptimo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el séptimo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un cuarto aspecto del séptimo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con el séptimo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un quinto aspecto del séptimo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el séptimo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Un sexto aspecto del séptimo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con el séptimo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

5 Un octavo modo de realización se refiere a un compuesto seleccionado de las especies ejemplares representadas en los ejemplos 1 a 54 mostrados a continuación.

Un primer aspecto del octavo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el octavo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

10 Un segundo aspecto del octavo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con el octavo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

15 Un tercer aspecto del octavo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el octavo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

20 Un cuarto aspecto del octavo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con el octavo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

25 Un quinto aspecto del octavo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el octavo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

30 Un sexto aspecto del octavo modo de realización se refiere a procedimientos de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con el octavo modo de realización anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

Otros modos de realización de la presente divulgación incluyen lo siguiente:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 (b) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(c) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un
10 vehículo farmacéuticamente aceptable.

(d) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(e) La composición farmacéutica de (a), que comprende además un agente
15 activo seleccionado del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos.

(f) La composición farmacéutica de (b), que comprende además un agente
20 activo seleccionado del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos.

(g) La composición farmacéutica de (c), que comprende además un agente
25 activo seleccionado del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos.

(h) La composición farmacéutica de (d), que comprende además un agente
activo seleccionado del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos.

30 (i) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de fórmula general (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un agente activo seleccionado del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores,

lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos; en la que el compuesto de fórmula general (Ia), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente activo se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para inducir una respuesta inmunitaria en un paciente.

5 (j) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de fórmula general (Ia'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un agente activo seleccionado del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos; en la que el compuesto
10 de fórmula general (Ia), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente activo se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para inducir una respuesta inmunitaria en un paciente.

 (k) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de fórmula general (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un agente activo seleccionado del
15 grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos; en la que el compuesto de fórmula general (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente activo se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para inducir una
20 respuesta inmunitaria en un paciente.

 (l) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de fórmula general (Ib'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un agente activo seleccionado del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores,
25 lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos y quimioterápicos; en la que el compuesto de fórmula general (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente activo se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para inducir una respuesta inmunitaria en un paciente.

 (m) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un
30 paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(n) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (o) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(p) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (q) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(l) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (s) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (a), una composición de (e), o una combinación de (i).

(t) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (b), una composición de (f), o una combinación de (j).

(u) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (c), una composición de (g), o una combinación de (k).

25 (v) Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (d), una composición de (h), o una combinación de (l).

(w) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- (x) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 (y) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (z) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I
10 dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (a1) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad
15 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (b1) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo.
- (c1) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (a), una composición de (e), o una combinación de (i).
- 25 (d1) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (b), una composición de (f), o una combinación de (j).
- (e1) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I
30 dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (c), una composición de (g), o una combinación de (k).

(f1) Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (d), una composición de (h), o una combinación de (l).

5 (q1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (h1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (i1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 (j1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(k1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (l1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 (m1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (a), una composición de (e), o una combinación de (i).

(n1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (b), una composición de (f), o una combinación de (j).

5 (o1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (c), una composición de (g), o una combinación de (k).

(p1) Un procedimiento de inducción de producción de citocinas dependientes de STING en un paciente, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (d), una composición de (h), o una combinación de (l).

10

(q1) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto;

15 (r1) El procedimiento de (q1), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(s1) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto;

20

(t1) El procedimiento de (s1), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(u1) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto;

25

(v1) El procedimiento de (u1), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(w1) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ib') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

30

(x1) El procedimiento de (w1), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(y1) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

(z1) El procedimiento de (y1), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(a2) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto;

(b2) El procedimiento de (a2), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(c2) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (a), una composición de (e), o una combinación de (i) al sujeto.

(d2) El procedimiento de (y2), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(e2) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (b), una composición de (f), o una combinación de (j) al sujeto.

(f2) El procedimiento de (e2), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(g2) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (c), una composición de (g), o una combinación de (k) al sujeto.

(h2) El procedimiento de (g2), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

(i2) Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de (d), una composición de (h), o una combinación de (l) al sujeto.

(j2) El procedimiento de (i2), en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

La presente divulgación también incluye un compuesto de la presente divulgación para su uso (i) en, (ii) como medicamento para, o (iii) en la preparación de un medicamento para:

- 5 (a) inducir una respuesta inmunitaria en un paciente, o (b) inducir la producción de citocinas dependientes de STING en un paciente. En estos usos, los compuestos de la presente divulgación se pueden emplear opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos seleccionados de compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos,
- 10 liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos, y agentes quimioterápicos.

Los modos de realización adicionales de la divulgación incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y procedimientos expuestos en (a) a (j2) anteriormente y los usos expuestos en el párrafo anterior, en los que el compuesto de la presente divulgación empleado en la misma es un compuesto de uno de los modos de realización,

15 aspectos, ejemplos, casos, o características de los compuestos descritos anteriormente. En todos estos modos de realización, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, según sea apropiado.

En los modos de realización del compuesto proporcionado anteriormente, se debe entender que cada modo de realización se puede combinar con uno o más de otros modos de realización, en la medida en que una combinación de este tipo proporciona un compuesto estable y es consistente con la descripción de los modos de realización. Se debe entender además que los modos de realización de composiciones y procedimientos proporcionados como (a) a (j2) anteriormente se entiende que incluyen todos los modos de realización de los compuestos,

20 incluyendo dichos modos de realización como resultado de las combinaciones de los modos de realización.

25

El término “sujeto” (de forma alternativa “paciente”) como se usa en el presente documento refiere a un mamífero que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. El mamífero puede ser macho o hembra. El mamífero puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste en seres humanos, bovino (por ejemplo, vacas), porcino (por ejemplo, cerdos), ovino (por ejemplo, ovejas), caprino (por ejemplo, cabras), equino (por ejemplo, caballos), canino (por ejemplo, perros domésticos), felino (por ejemplo, gatos domésticos), *Lagomorpha* (conejos), roedores (por ejemplo, ratas o ratones), *Procyon lotor* (por ejemplo, mapaches). En modos de realización particulares, el sujeto es humano.

30

Como se usa en el presente documento, el término “respuesta inmunitaria” se refiere a una o más de las siguientes: respuesta inmunitaria específica, respuesta inmunitaria inespecífica, respuesta tanto específica como inespecífica, respuesta innata, respuesta inmunitaria primaria, inmunitaria adaptiva, respuesta inmunitaria secundaria, respuesta

5 inmunitaria de memoria, activación de células inmunitarias, proliferación de células inmunitarias, diferenciación de células inmunitarias y expresión de citocinas. En determinados modos de realización, un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal

10 farmacéuticamente aceptable de los anteriores, se administra conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyendo compuestos antivíricos, vacunas destinadas a estimular una respuesta inmunitaria a uno o más antígenos predeterminados, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos, y agentes quimioterápicos, etc. En determinados

15 modos de realización, un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, se administra conjuntamente con una o más composiciones adicionales incluyendo compuestos antivíricos, vacunas destinadas a estimular

20 una respuesta inmunitaria a uno o más antígenos predeterminados, coadyuvantes, antagonistas de la vía de CTLA-4 y PD-1 y otros agentes inmunomoduladores, lípidos, liposomas, péptidos, agentes antineoplásicos, y agentes quimioterápicos, etc.

Compuestos

25 El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado. Por tanto, por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” (o “alquilo C₁-C₆”) se refiere a cualquiera de los isómeros de alquilo hexilo y alquilo pentilo así como a n-, iso-, sec- y *terc*-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, “alquilo C₁₋₄” se refiere a n-, iso-, sec- y *terc*-butilo,

30 n- e isopropilo, etilo y metilo.

Como se usa en el presente documento, el término “alquileno” se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal bivalente que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado.

Como se usa en el presente documento, el término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado y que incluye uno o más dobles enlaces.

5 Como se usa en el presente documento, el término “alquenileno” se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal bivalente que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado y que incluye uno o más dobles enlaces.

Como se usa en el presente documento, el término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado y que incluye uno o más triples enlaces.

10 Como se usa en el presente documento, el término “alquinileno” se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal bivalente que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado y que incluye uno o más triples enlaces.

El término “halógeno” (o “halo”) se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (de forma alternativa denominados fluoro, cloro, bromo y yodo o F, Cl, Br y I).

15 El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con un halógeno. Por tanto, por ejemplo, “haloalquilo C₁₋₆” (o “haloalquilo C₁-C₆”) se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado C₁ a C₆ como se define anteriormente con uno o más sustituyentes halógeno. El término “fluoroalquilo” tiene un significado análogo excepto en que los
20 sustituyentes halógeno están restringidos a flúor. Los fluoroalquilos adecuados incluyen la serie (CH₂)₀₋₄CF₃ (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.).

Como se usa en el presente documento, el término “haloalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo como se define anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con un halógeno.

25 Como se usa en el presente documento, el término “haloalquinilo” se refiere a un grupo alquinilo como se define anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con un halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, incluye un grupo alquilo conectado al átomo de
30 conexión oxi. El término “alcoxi” también incluye grupos alquiléter, en los que el término ‘alquilo’ se define anteriormente, y ‘éter’ quiere decir dos grupos alquilo con un átomo de oxígeno entre ellos. Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi,

i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, metoximetano (también denominado ‘dimetiléter’), y metoxietano (también denominado ‘etilmetiléter’).

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo saturado que contiene un anillo que tiene un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo”, “heterociclilo”, o “heterocíclico”, como se usa en el presente documento, representa un monocíclico de 3 a 6 miembros estable que es saturado o bien insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. El término incluye restos heteroarilo. Los ejemplos de dichos elementos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiranilo, dihidrobenzotipiranilsulfona, 1,3-dioxolanilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, triazolilo y tienilo.

Como se usa en el presente documento, el término “anillo condensado” se refiere a un grupo cíclico formado por sustituyentes en átomos separados en un alcano lineal o ramificado, o a un grupo cíclico formado por sustituyentes en átomos separados en otro anillo.

Como se usa en el presente documento, el término “espirociclo” o “anillo espirocíclico” se refiere a un grupo cíclico lateral formado por sustituyentes en un único átomo.

A menos que se establezca expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos, es decir, el intervalo incluye los valores para los límites superior e inferior del intervalo así como todos los valores en medio. Como ejemplo, los intervalos de temperatura en el intervalo, porcentajes, intervalos de equivalentes, y similares descritos en el presente documento incluyen los límites superior e inferior del intervalo y

cualquier valor en el continuo entre ellos. Los valores numéricos proporcionados en el presente documento, y el uso del término “aproximadamente”, pueden incluir variaciones de $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, y $\pm 20\%$ y sus equivalentes numéricos.

5 Como se usa en el presente documento, el término “uno o más” elementos incluye un único elemento seleccionado de la lista así como mezclas de dos o más elementos seleccionados de la lista.

En los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra de forma predominante en la naturaleza. La presente divulgación pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores. Por ejemplo, las formas isotópicas diferentes de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H), deuterio (^2H) y tritio (^3H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en naturaleza. El enriquecimiento con deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como incrementar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos isotópicamente enriquecidos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), y las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, se pueden preparar sin experimentación indebida por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

30 En modos de realización particulares de los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), y/o sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, los compuestos están

isotópicamente enriquecidos con deuterio. En aspectos de estos modos de realización, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 y R^9 pueden incluir deuterio.

Como se muestra en las fórmulas estructurales generales y las estructuras de compuestos específicos como se proporciona en el presente documento, una línea recta en un centro quiral incluye ambos estereoisómeros (R) y (S) y mezclas de los mismos. Además, a menos que se especifique de otro modo (por ejemplo, compuesto purificado al 100 %), la referencia a una estereoquímica particular en una posición proporciona un compuesto que tiene la estereoquímica indicada pero no excluye la presencia de estereoisómeros que tienen estereoquímica diferente en la posición indicada.

La enumeración o representación de un compuesto específico en las reivindicaciones (es decir, una especie) sin una designación de estereoconfiguración específica, o con una designación tal para menos que todos los centros quirales, se entiende que engloba, para dichos centros quirales no designados, el racemato, mezclas racémicas, cada enantiómero individual, una mezcla diastereómera y cada diastereómero individual del compuesto donde dichas formas son posibles debido a la presencia de uno o más centros asimétricos. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuestos de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o se puede realizar en un producto racémico final. La estereoquímica absoluta se puede determinar por radiocristalografía de productos cristalinos o intermedios cristalinos, que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. De forma alternativa, la estereoquímica absoluta se puede determinar por análisis de espectroscopía de dicroísmo circular vibracional (DCV). La presente invención incluye todos de dichos isómeros, así como sales, solvatos (incluyendo hidratos), y sales solvatadas de dichos racematos, enantiómeros, diaestereómeros, tautómeros, y mezclas de los mismos.

La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diaestereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas sus proporciones. Por tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto levógiros como sus antípodos dextrógiros, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans,

así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, si se desea, por separación de una mezcla por procedimientos habituales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, por el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o por síntesis

- 5 estereoselectiva. Opcionalmente, se puede llevar a cabo una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuestos de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o se puede realizar en un producto racémico final. La estereoquímica absoluta se puede determinar por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. A menos que se indique un isómero, sal, solvato (incluyendo hidratos) o sal solvatada de dicho racemato,
- 10 enantiómero, o diastereómeros particular, la presente invención incluye todos de dichos isómeros, así como sales, solvatos (incluyendo hidratos), y sales solvatadas de dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos.
- 15

El término “compuesto” se refiere al compuesto y, en determinados modos de realización, en la medida en que sean estables, cualquier hidrato o solvato del mismo. Un hidrato es el compuesto complejoado con agua, y un solvato es el compuesto complejoado con un

20 disolvente, que puede ser un disolvente orgánico o un disolvente inorgánico.

Un compuesto “estable” es un compuesto que se puede preparar y aislar y con una estructura y propiedades que se mantienen o que puede provocar que se mantengan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica a un sujeto). Los compuestos de la presente invención se limitan a compuestos estables englobados por la fórmula general (Ia), fórmula general (Ia'), fórmula general (Ib), fórmula general (Ib'). fórmula general (I) y fórmula general (I'), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

30

Sales

Como se indica anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la técnica reconocerán

los casos en los que los compuestos de la invención pueden formar sales. Los ejemplos de dichos compuestos se describen en el presente documento por referencia a posibles sales. Dicha referencia es únicamente para ilustración. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar con los compuestos para tratar pacientes. Las sales no farmacéuticas pueden ser útiles, sin embargo, en la preparación de compuestos intermedios.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal (incluyendo una sal interna tal como un ion dipolar) que posee una eficacia similar a la del compuesto original y que no es biológicamente o de otro modo indeseable (por ejemplo, no es tóxica ni de otro modo perjudicial para el receptor de la misma). Por tanto, un modo de realización de la invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. El término “sal(es)”, como se emplea en el presente documento, indica cualquiera de las siguientes: sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Las sales de los compuestos de la invención se pueden formar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos (“mesilatos”), naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución de un compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o ácido benzoico. Adicionalmente, los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sal farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington,

D.C. en su página web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio, y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilamina, *t*-butilamina, colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básicos se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros. Los compuestos que llevan un resto ácido se pueden mezclar con sales farmacéuticamente aceptables adecuadas para proporcionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio), y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Además, en el caso en el que un grupo ácido (-COOH) o alcohol esté presente, se pueden emplear ésteres aceptables para modificar las características de solubilidad e hidrólisis del compuesto.

Todas de dichas sales de ácido y sales de base están destinadas a ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los propósitos de la invención.

Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a una amina alifática primaria, secundaria, terciaria o cíclica, una amina aromática o heteroarilamina, piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como pero sin limitarse a tetrazol o ácido carboxílico, se pueden formar iones dipolares (“sales internas”) y están incluidos dentro de los términos “sal(es)” como se usa en el presente documento. Se entiende que determinados compuestos de la invención pueden existir en forma de ion dipolar, teniendo ambos centros aniónico y catiónico dentro del mismo compuesto y una carga neutra neta. Dichos iones dipolares están incluidos dentro de la invención.

Procedimientos de preparación de compuestos

Varios procedimientos para preparar los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de

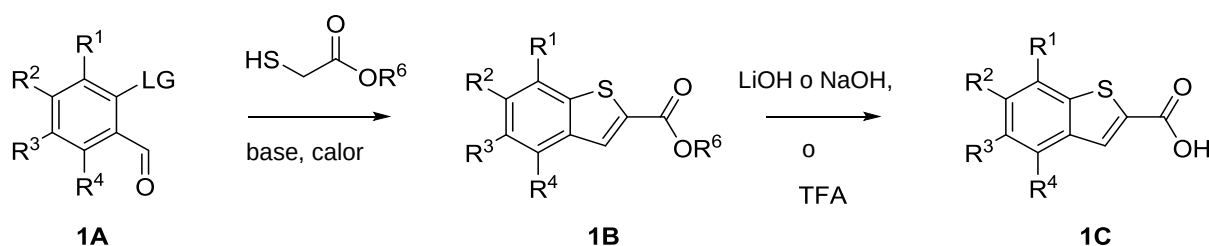
fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, se describen en los siguientes esquemas y ejemplos. Los materiales de partida y los intermedios se adquieren a partir de fuentes comerciales, se fabrican a partir de procedimientos conocidos o se ilustran de otro modo. En algunos casos, el orden de realización de las etapas de los esquemas de reacción se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados.

En los siguientes procedimientos y esquemas, LG representa un grupo saliente, que puede ser un grupo haluro o triflato. Las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , y X^2 , tienen los mismos significados que se proporcionaron anteriormente.

Procedimiento 1

Los ácidos benzo[b]tiofen-2-carboxílicos b y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se preparan típicamente a partir de *orto*-halo-benzaldehídos. La secuencia comienza con el tratamiento con un éster de ácido alfa-tioacético bajo condiciones básicas. A continuación, el éster en el compuesto resultante se adhirió al ácido carboxílico bajo condiciones básicas para proporcionar el ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico sustituido deseado 1C.

ESQUEMA 1

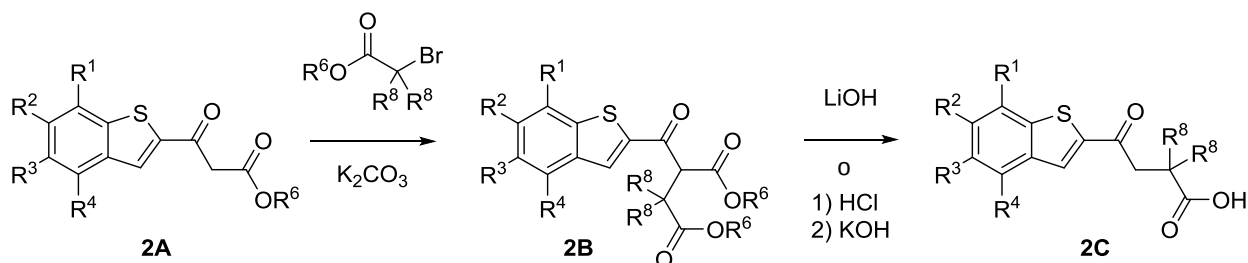


Procedimiento 2

Otro procedimiento para la preparación de ácidos benzo[b]tiofen-2-carboxílicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se detalla en el esquema 2. La secuencia comienza con un benzo[b]tiofeno sustituido en la posición 2 con un grupo 1,3-dicarbonilo apropiado, tal como un beta-ceto-éster. Se hizo reaccionar con un alfa-halo-éster bajo condiciones básicas para proporcionar la sustitución en la posición 2 de la cadena de alquilo. A continuación, ambos ésteres se hidrolizaron usando condiciones ácidas o bien básicas; tras exposición adicional a condiciones básicas, el ácido carboxílico correspondiente al éster en el

material de partida se sometió a descarboxilación para dar el cetoácido de benzo[*b*]tiofeno deseado 2C.

ESQUEMA 2



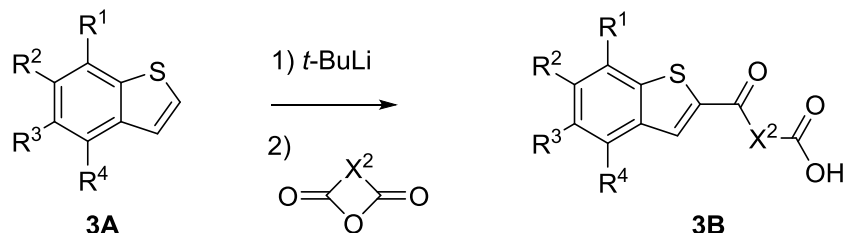
5

Procedimiento 3

Otro procedimiento para la preparación de ácidos benzo[*b*]tiofen-2-carboxílicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se detalla en el esquema 3. La secuencia comienza con un benzo[*b*]tiofeno sin sustitución en la posición 2. Se trató con *tert*-butillitio seguido de un anhídrido de ácido cíclico para dar el producto 4-cetoácido carboxílico deseado 3B.

10

ESQUEMA 3

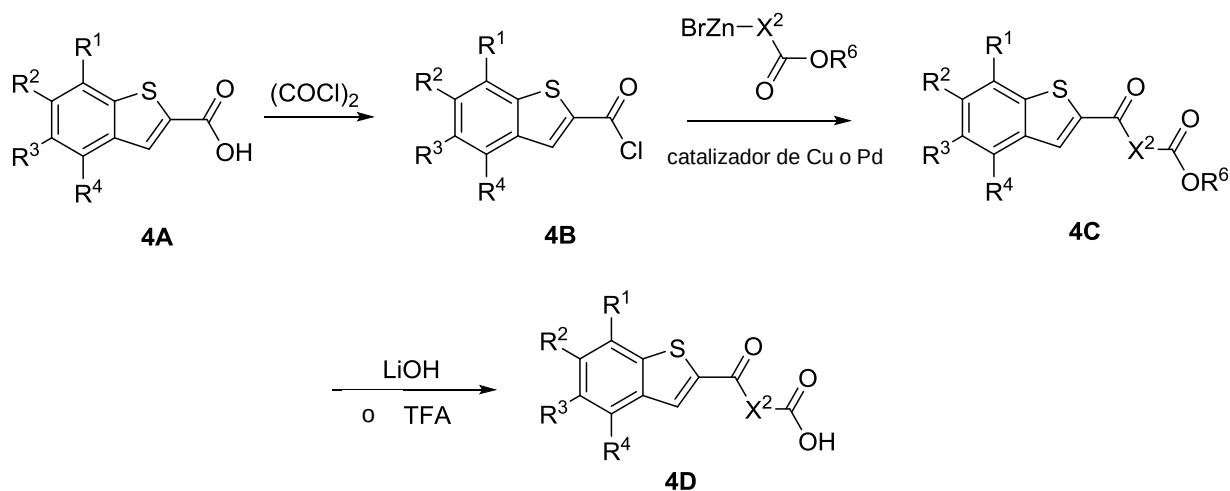


15 Procedimiento 4

Otro procedimiento para la preparación de ácidos benzo[*b*]tiofen-2-carboxílicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se detalla en el esquema 4. La secuencia comienza con un benzo[*b*]tiofeno sustituido con un ácido carboxílico en la posición 2. Se trató con cloruro de oxalilo/diclorometano. El cloruro de ácido resultante se hizo reaccionar con un reactivo de cinc-alquilo, típicamente que contenía un éster, usando un metal de transición tal como cobre o paladio para mediar en el acoplamiento. A continuación, el éster se adhirió bajo condiciones básicas o ácidas para proporcionar el gamma-cetoácido de benzo[*b*]tiofeno deseado 4D.

20

ESQUEMA 4

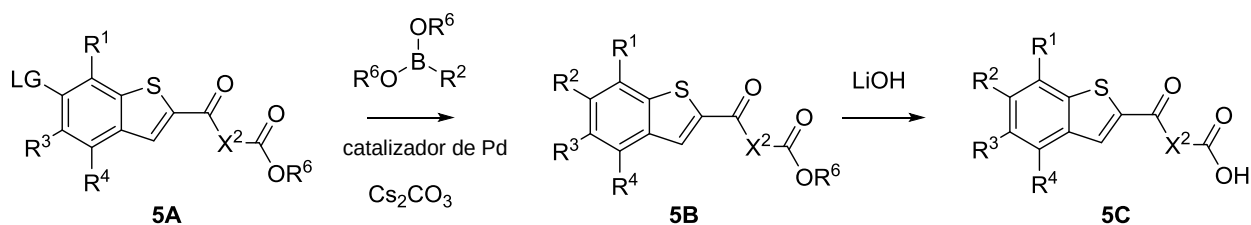


Procedimiento 5

5 Otro procedimiento para la preparación de ácidos benzo[*b*]tiofen-2-carboxílicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se detalla en el esquema 5. La secuencia comienza con un benzo[*b*]tiofeno sustituido en la posición 2 con un gamma-ceto-éster y con un haluro o triflato en el benzo[*b*]tiofeno. Se trató con éster borónico, ácido, o sal trifluoroborato y un catalizador de paladio bajo condiciones básicas acuosas. A continuación, el éster en el

10 compuesto resultante se adhirió al ácido carboxílico bajo condiciones básicas para proporcionar el benzo[*b*]tiofeno sustituido deseado 5C. El siguiente esquema representa la introducción del sustituyente R^2 , pero este mismo par de procedimientos generales incorporan ciertos sustituyentes R^3 como cuando se emplea un sustrato relacionado con un LG dispuesto apropiadamente.

ESQUEMA 5

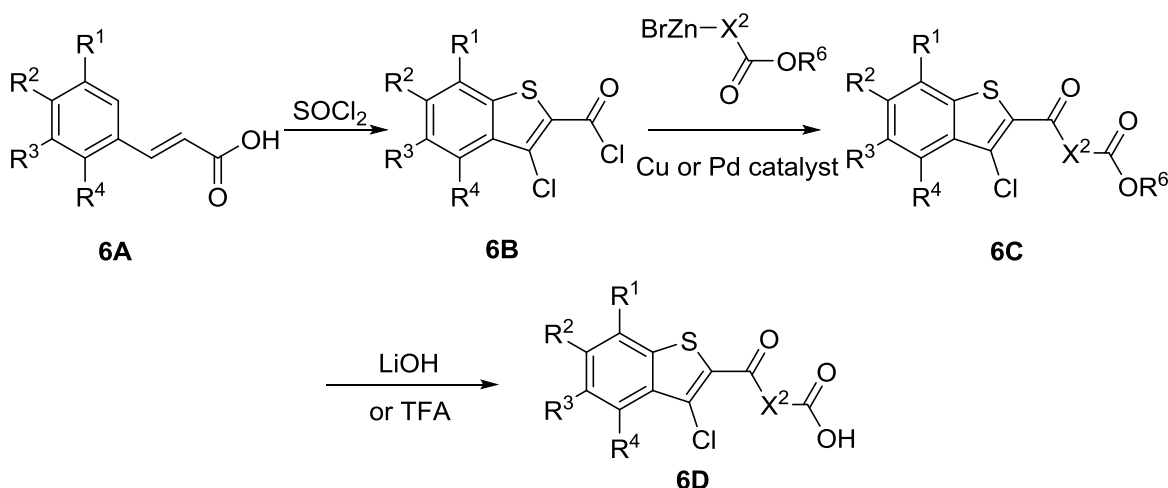


Procedimiento 6

20 Otro procedimiento para la preparación de ácidos benzo[*b*]tiofen-2-carboxílicos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, implica la ciclación de un ácido cinámico en presencia de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido resultante se hizo reaccionar con un reactivo

de cinc-alquilo, típicamente que contenía un éster, usando un metal de transición tal como cobre o paladio para mediar en el acoplamiento. A continuación, el éster se escindió bajo condiciones básicas o ácidas para proporcionar el gamma-cetoácido de benzo[b]tiofeno deseado 6D.

ESQUEMA 6



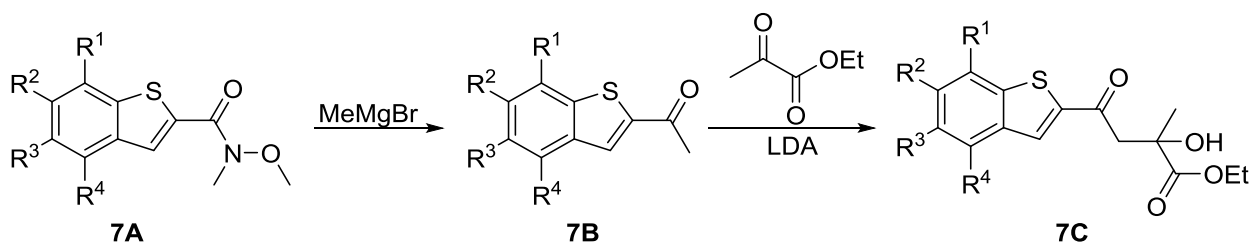
5

Procedimiento 7

Otro procedimiento para la preparación de ácidos benzo[b]tiofen-2-carboxílicos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se detalla en el esquema 7. La secuencia comienza con una reacción de Grignard con la amida de Weinreb 7A para proporcionar la metilcetona 7B. La desprotonación de la cetona con LDA seguido de la adición de piruvato de etilo da 7C.

10

ESQUEMA 7



Procedimientos de uso

Los compuestos descritos en el presente documento que tienen aplicaciones terapéuticas, tales como los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), los compuestos de los ejemplos 1 a 54, y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, se pueden administrar a un paciente con el propósito de inducir una respuesta inmunitaria, inducir la

20

producción de citocinas dependientes de STING y/o inducir actividad antitumoral. El término “administración” y variantes del mismo (por ejemplo, “administrar” un compuesto) quiere decir proporcionar el compuesto al individuo que necesita tratamiento. Cuando un compuesto se proporciona en combinación con uno o más agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes
 5 antivíricos útiles para tratar infección por VHC o antineoplásicos para tratar cánceres), se entiende que “administración” y sus variantes incluyen la provisión concurrente y secuencial del compuesto o sal y otros agentes.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser agonistas de STING. Estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades o
 10 trastornos incluyendo, pero sin limitarse a, trastornos de proliferación celular. Los trastornos de proliferación celular incluyen, pero no se limitan a, cánceres, papilomatosis benigna, enfermedades trofoblásticas gestacionales, y enfermedades neoplásicas benignas, tales como papiloma cutáneo (verrugas) y papiloma genital.

En modos de realización específicos, la enfermedad o trastorno que se va a tratar
 15 es un trastorno de proliferación celular. En determinados modos de realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer. En modos de realización particulares, el cáncer está seleccionado de cánceres cerebral y medular, cánceres de cabeza y cuello, leucemia y cánceres de la sangre, cánceres cutáneos, cánceres del aparato reproductor, cánceres del sistema gastrointestinal, cánceres de hígado y vías biliares, cánceres de riñón y vejiga, cánceres de hueso, cánceres de
 20 pulmón, mesotelioma maligno, sarcomas, linfomas, cánceres glandulares, cánceres de tiroides, tumores de corazón, tumores de células germinativas, tumores neuroendocrinos malignos (carcinoides), cánceres de línea media, y cánceres de origen desconocido (es decir, cánceres en los que se encuentra un cáncer metastatizado pero no se conoce el sitio original del cáncer). En modos de realización particulares, el cáncer está presente en un paciente adulto; en modos de
 25 realización adicionales, el cáncer está presente en un paciente menor de edad. En modos de realización particulares, el cáncer está relacionado con el sida.

En modos de realización específicos, el cáncer está seleccionado de cánceres cerebral y medular. En modos de realización particulares, el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en astrocitomas anaplásicos, glioblastomas, astrocitomas, y esteosioneuroblastomas
 30 (también conocidos como blastomas olfativos). En modos de realización particulares, el cáncer cerebral está seleccionado del grupo que consiste en tumor astrocítico (por ejemplo, astrocitoma polocítico, astrocitoma de células gigantes subependimario, astrocitoma difuso, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, astrocitoma, glioblastoma de células gigantes,

glioblastoma, glioblastoma secundario, glioblastoma primario en adultos, y glioblastoma primario infantil), tumor oligodendroglioma (por ejemplo, oligodendroglioma, y oligodendroglioma anaplásico), tumor oligoastrocítico (por ejemplo, oligoastrocitoma, y oligoastrocitoma anaplásico), ependimoma (por ejemplo, ependimoma mixopapilar, y ependimoma anaplásico); meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo, schwannoma, meningioma, meningioma atípico, meningioma anaplásico, adenoma hipofisario, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, vía óptica y glioma hipotalámico, y linfoma del sistema nervioso central primario. En casos específicos de estos modos de realización, el cáncer cerebral se selecciona del grupo que consiste en glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma y tumores neuroectodérmicos primordiales supratentoriales (sPNET).

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres de cabeza y cuello, incluyendo cánceres nasofaríngeos, cánceres de las fosas nasales y senos paranasales, cánceres hipofaríngeos, cánceres de cavidad bucal (por ejemplo, carcinomas epidermoides, linfomas y sarcomas), cáncer de labios, cánceres orofaríngeo, tumores de las glándulas salivales, cánceres de la laringe (por ejemplo, carcinomas epidermoides laríngeos, rabdomiosarcomas) y cánceres de los ojos u oculares. En modos de realización particulares, el cáncer ocular se selecciona del grupo que consiste en melanoma intraocular y retinoblastoma.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de leucemia y cánceres de la sangre. En modos de realización particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielógena crónica (CML), neoplasia mieloproliferativa (MPN) AML post-MPN, AML post-MDS, MDS o AML de alto riesgo asociado a del(5q), leucemia mielógena crónica en fase blástica, linfoma angioimmunoblástico, leucemia linfoblástica aguda, histiocitosis de células de Langerans, leucemia de células pilosas y neoplasias de células plasmáticas incluyendo plasmacitomas y mielomas múltiples. Las leucemias a las que se hace referencia en el presente documento pueden ser agudas o crónicas.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres de piel. En modos de realización particulares, el cáncer de piel se selecciona del grupo que consiste en melanoma, cánceres epidermoides y cánceres basocelulares.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres del aparato reproductor. En modos de realización particulares, el cáncer se selecciona del grupo que

consiste en cánceres de mama, cánceres cervicouterinos, cánceres vaginales, cánceres de ovario, cánceres de próstata, cánceres penianos y cánceres testiculares. En casos específicos de estos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama seleccionado del grupo que consiste en carcinomas ductales y tumores filoides. En casos específicos de estos modos de realización, el

5 cáncer de mama puede ser cáncer de mama masculino o cáncer de mama femenino. En casos específicos de estos modos de realización, el cáncer es un cáncer cervicouterino seleccionado del grupo que consiste en carcinomas epidermoides y adenocarcinomas. En casos específicos de estos modos de realización, el cáncer es un cáncer de ovario seleccionado del grupo que consiste en cánceres epiteliales.

10 En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres del aparato digestivo. En modos de realización particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres esofágicos, cánceres gástricos (también conocidos como cánceres de estómago), tumores carcinoides gastrointestinales, cánceres pancreáticos, cánceres de vesícula biliar, cánceres colorrectales y cáncer anal. En los casos de estos modos de realización, el cáncer

15 se selecciona del grupo que consiste en carcinomas epidermoides esofágicos, adenocarcinomas esofágicos, adenocarcinomas gástricos, tumores carcinoides gastrointestinales, tumores estromales gastrointestinales, linfomas gástricos, linfomas gastrointestinales, tumores pseudopapilares sólidos del páncreas, pancreatoblastoma, insulinoma, carcinomas pancreáticos incluyendo carcinomas de células acinares y adenocarcinomas ductales, adenocarcinomas de

20 vesícula biliar, adenocarcinomas colorrectales y carcinomas epidermoides anales.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres hepáticos y de conducto biliar. En modos de realización particulares, el cáncer es cáncer de hígado (también conocido como carcinoma hepatocelular). En modos de realización particulares, el cáncer es cáncer de vías biliares (también conocido como colangiocarcinoma); en los casos de

25 estos modos de realización, el cáncer de vías biliares se selecciona del grupo que consiste en colangiocarcinoma intrahepático y colangiocarcinoma extrahepático.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres de riñón y de vejiga. En modos de realización particulares, el cáncer es un cáncer de riñón seleccionado del grupo que consiste en cáncer de células renales, tumores de Wilms y cánceres de células de

30 transición. En modos de realización particulares, el cáncer es un cáncer de vejiga seleccionado del grupo que consiste en carcinoma urotelial (un carcinoma de células de transición), carcinomas epidermoides y adenocarcinomas.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres de hueso. En modos de realización particulares, el cáncer de hueso se selecciona del grupo que consiste en osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, sarcoma de Ewing, cordoma (cáncer de hueso a lo largo de la columna vertebral).

5 En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres de pulmón. En modos de realización particulares, el cáncer de pulmón se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón no microcítico, cánceres de pulmón microcíticos, tumores bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

10 En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de mesotelioma maligno. En modos de realización particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en mesotelioma epitelial y sarcomatoides.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de sarcomas. En modos de realización particulares, el sarcoma se selecciona del grupo que consiste en condrosarcoma central, condroma central y periosteal, fibrosarcoma, sarcoma de células claras
15 de las vainas del tendón y sarcoma de Kaposi.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de linfomas. En modos de realización particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en linfoma de Hodgkin (por ejemplo, células de Reed-Sternberg), linfoma no hodgkiniano (por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes difusos, linfoma folicular, micosis fungoide, síndrome de
20 Sezary, linfoma del sistema nervioso central primario), linfomas de linfocitos T cutáneos, linfomas del sistema nervioso central primarios.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres glandulares. En modos de realización particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer corticosuprarrenal (también conocido como carcinoma corticosuprarrenal),
25 feocromocitomas, paragangliomas, tumores pituitarios, timoma y carcinomas tímicos.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de cánceres tiroideos. En modos de realización particulares, el cáncer tiroideo se selecciona del grupo que consiste en carcinomas medulares tiroideos, carcinomas papilares tiroideos y carcinomas foliculares tiroideos.

30 En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de tumores de células germinativas. En modos de realización particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores de células germinativas extracraneales malignos y tumores de células germinativas extragonadales malignos. En casos específicos de estos modos de realización, los

tumores de células germinativas extragonadales malignos se seleccionan del grupo que consiste en no seminomas y seminomas.

En modos de realización específicos, el cáncer se selecciona de tumores cardíacos. En modos de realización particulares, el tumor cardíaco se selecciona del grupo que
5 consiste en teratoma maligno, linfoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma infantil y sarcoma sinovial.

En modos de realización específicos, el trastorno de proliferación celular se selecciona de papilomatosis benigna, enfermedades neoplásicas benignas y enfermedades trofoblásticas gestacionales. En modos de realización particulares, la enfermedad neoplásica
10 benigna se selecciona de papiloma cutáneo (verrugas) y papiloma genital. En modos de realización particulares, la enfermedad trofoblástica gestacional se selecciona del grupo que consiste en molas hidatiformes y neoplasia trofoblástica gestacional (por ejemplo, molas invasivas, coriocarcinomas, tumores trofoblásticos placentarios y tumores trofoblásticos epiteliales).

Como se usa en el presente documento, los términos “tratamiento” y “tratar” se refieren a todos los procedimientos en los que puede existir una ralentización, interrupción, parada, control, o detención de la progresión de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. Los términos no indican necesariamente una eliminación total de todos los
15 síntomas de la enfermedad o trastorno.

Se debe entender que los términos "administración de" y/o "administrar" un compuesto incluyen proporcionar un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y composiciones de los anteriores a un sujeto.
20

La cantidad de un compuesto administrado a un sujeto es una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmunitaria y/o para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING en el sujeto. En un modo de realización, la cantidad de un compuesto
25 puede ser una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal que el compuesto objeto se administre en una cantidad que provocará, respectivamente, una respuesta biológica o médica (es decir, destinada a tratar) de un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. Una cantidad eficaz no
30 incluye necesariamente consideraciones de toxicidad y seguridad relacionadas con la administración de un compuesto.

Una cantidad eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, considerando la potencia, eficacia, y/o semivida del compuesto); la vía de

administración elegida; la afección que se está tratando; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, tamaño, peso, y condición física del sujeto que se está tratando; los antecedentes médicos del sujeto que se está tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de un tratamiento concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares y se puede

5 determinar de forma rutinaria por el experto en la técnica.

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden administrar por cualquier vía incluyendo administración oral y parenteral. La administración parenteral es típicamente por inyección o infusión e incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea.

10 Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se logra el efecto terapéutico deseado o de forma indefinida para mantener el efecto terapéutico

15 deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto divulgado en el presente documento dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que se pueden determinar por un experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración en la que se administran dichos regímenes, para un compuesto divulgado en el presente documento dependen

20 de la enfermedad o afección que se esté tratando, la gravedad de la enfermedad o afección, la edad y estado físico del sujeto que se está tratando, los antecedentes del sujeto que se está tratando, la naturaleza del tratamiento concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del especialista en la técnica. Se entenderá además por los expertos en la técnica que los regímenes de dosificación adecuados pueden

25 requerir un ajuste dada la respuesta de un sujeto individual al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que el individuo necesite el cambio. Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida.

Un modo de realización de la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular que comprende la administración de una

30 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I') y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, a un sujeto que necesita el tratamiento para el

mismo. En modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es un trastorno de proliferación celular. En aspectos de estos modos de realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer. En otros aspectos de estos modos de realización, el cáncer se selecciona de cánceres cerebrales y medulares, cánceres de cabeza y cuello, leucemia y cánceres de la sangre, cánceres de piel, cánceres del aparato reproductor, cánceres del aparato gastrointestinal, cánceres de hígado y vías biliares, cánceres de riñón y de vejiga, cánceres de hueso, cánceres de pulmón, mesotelioma maligno, sarcomas, linfomas, cánceres glandulares, cánceres de tiroides, tumores cardíacos, tumores de células germinativas, tumores malignos neuroendocrinos (carcinoides), cánceres de línea media y cánceres de origen desconocido.

En un modo de realización, se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I') o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en un tratamiento. El compuesto puede ser útil en un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria y/o inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, tal como un mamífero que necesita dicha inhibición, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

En un modo de realización, se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (Ia), al menos un compuesto de fórmula general (Ia'), al menos un compuesto de fórmula general (Ib), al menos un compuesto de fórmula general (Ib'), al menos un compuesto de fórmula general (I), al menos un compuesto de fórmula general (I') o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, para su uso en el tratamiento potencial para inducir una respuesta inmunitaria y/o para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING.

Un modo de realización divulgado en el presente documento es el uso de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en la fabricación de un medicamento para inducir una respuesta inmunitaria y/o para inducir la producción de interferones de tipo I dependientes de STING. En modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es un trastorno de proliferación celular. En aspectos de estos modos de realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer. En otros aspectos de estos modos de realización, el cáncer se selecciona de cánceres cerebrales y medulares,

cánceres de cabeza y cuello, leucemia y cánceres de la sangre, cánceres de piel, cánceres del aparato reproductor, cánceres del aparato gastrointestinal, cánceres de hígado y vías biliares, cánceres de riñón y de vejiga, cánceres de hueso, cánceres de pulmón, mesotelioma maligno, sarcomas, linfomas, cánceres glandulares, cánceres de tiroides, tumores cardíacos, tumores de células germinativas, tumores malignos neuroendocrinos (carcinoides), cánceres de línea media y cánceres de origen desconocido.

Composiciones

El término "composición" como se usa en el presente documento pretende englobar una forma de dosificación que comprende un compuesto especificado en una cantidad especificada, así como cualquier forma de dosificación que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de un compuesto especificado en una cantidad especificada. Se pretende que dicho término englobe una forma de dosificación que comprende un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I') o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En consecuencia, las composiciones de la presente divulgación engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente divulgación y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que los vehículos o excipientes son compatibles con el compuesto divulgado en el presente documento y con otros ingredientes de la composición.

Con el propósito de inducir una respuesta inmunitaria y/o inducir una producción de interferones de tipo I dependientes de STING, los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I') o los compuestos de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables de los anteriores, se pueden administrar por medios que producen el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Los compuestos se pueden administrar por medios convencionales disponibles para su uso en combinación con productos farmacéuticos, como agentes terapéuticos individuales o bien en una combinación de agentes terapéuticos. Los compuestos se pueden administrar solos, pero típicamente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y a la práctica farmacéutica estándar.

En un modo de realización, se divulga en el presente documento una composición que comprende un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I') o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición se puede preparar y envasar en forma a granel en la que se puede extraer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación y a continuación administrarla a un sujeto, tal como con polvos o jarabes. De forma alternativa, la composición se puede preparar y envasar en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I') o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Los compuestos divulgados en el presente documento y un vehículo o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración a un sujeto por una vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, pastillas, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; y (2) administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstitución. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, se pueden elegir vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular para la que puedan servir en la composición. Por ejemplo, se pueden elegir determinados vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Se pueden elegir determinados vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Se pueden elegir determinados vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la carga o transporte de un compuesto divulgado en el presente documento, una vez administrado al sujeto, desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano u otra parte del cuerpo. Se pueden elegir determinados vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para potenciar el cumplimiento por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, rellenos, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humidificantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes incrementadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes.

Un experto en la técnica posee el conocimiento y la habilidad en la técnica para seleccionar vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para el uso en las composiciones de la divulgación. Además, existen varios recursos disponibles para el experto en la técnica, que describen vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Company), THE HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES (Gower Publishing Limited), y THE HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones de la divulgación se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos procedimientos comúnmente usados en la técnica se describen en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Company).

En un modo de realización, la divulgación se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y un diluyente o relleno. Los diluyentes y rellenos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado) gelatina, goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, goma de tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y

sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes
5 adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular las formulaciones de la unidad de dosificación para administración oral. La composición también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material
10 particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, pirancopolímero, polihidroxipropilmetacrilamidafeol, polihidroxietilaspirtamidafeol o poli(óxido de etileno-polilisina) sustituido con residuos palmitoílo. Además, los compuestos de la divulgación se pueden acoplar a una clase de
15 polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianacrilatos y copolímeros bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

En un modo de realización, la divulgación se refiere a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en
20 forma de unidad de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo divulgada en el presente documento. Se pueden preparar los jarabes disolviendo el compuesto de la divulgación en una solución acuosa adecuadamente saborizada, se preparan los elixires a través
25 del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando un compuesto divulgado en el presente documento en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes tales como aceite de menta u otros edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

En un modo de realización, la divulgación se refiere a composiciones para administración parenteral. Las composiciones adaptadas para su administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener
30 antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica

con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. La composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección sin preparación previa a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Combinaciones

Los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I') y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, se pueden administrar en combinación con uno o más agentes activos adicionales. En modos de realización, se pueden coadministrar uno o más compuestos de fórmula general (Ia), uno o más compuestos de fórmula general (Ia'), uno o más compuestos de fórmula general (Ib), uno o más compuestos de fórmula general (Ib'), uno o más compuestos de fórmula general (I), uno o más compuestos de fórmula general (I'), o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, y el uno o más agentes activos adicionales. El/Los agente(s) activo(s) adicional(es) se puede(n) administrar en una forma de dosificación individual con el compuesto de fórmula general (Ia), compuesto de fórmula general (Ia'), compuesto de fórmula general (Ib), compuesto de fórmula general (Ib'), compuesto de fórmula general (I), compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o el/los agente(s) activo(s) adicional(es) se puede(n) administrar en forma(s) de dosificación separada(s) de la forma de dosificación que contiene el compuesto de fórmula general (Ia), compuesto de fórmula general (Ia'), compuesto de fórmula general (Ib), compuesto de fórmula general (Ib'), compuesto de fórmula general (I), compuesto de fórmula general (I'), o sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

El/los agente(s) activo(s) adicional(es) se puede(n) proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

El/los agente(s) activo(s) adicional(es) puede(n) ser uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en compuestos agonistas de STING, compuestos antivíricos, antígenos, coadyuvantes, agentes antineoplásicos, antagonistas de la vía CTLA-4, LAG-3 y PD-1, lípidos, liposomas, péptidos, agentes citotóxicos, agentes quimioterápicos, líneas

celulares inmunomoduladoras, inhibidores del punto de control, inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de Smoothened, agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, antimetabolitos, retinoides, y agentes inmunomoduladores que incluyen, pero no se limitan a, vacunas contra el cáncer. Se entenderá que dichos agente(s) activo(s) adicional(es) se puede(n) proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable. Se entenderá que las descripciones de los agentes activos adicionales anteriores pueden coincidir parcialmente. También se entenderá que las combinaciones de tratamiento están sujetas a optimización y se entiende que la mejor combinación para el uso de los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I') o sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, y uno o más agentes activos adicionales se determinarán basándose en las necesidades individuales del paciente.

Un compuesto divulgado en el presente documento se puede usar en combinación con uno o más de otros agentes activos, incluyendo pero sin limitarse a, otros agentes antineoplásicos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de una enfermedad o afección particular (por ejemplo, trastornos de proliferación celular). En un modo de realización, un compuesto divulgado en la presente invención se combina con uno o más de otros agentes antineoplásicos para su uso en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de una enfermedad o afección particular para la que son útiles los compuestos divulgados en el presente documento. Dichos otros agentes activos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente divulgación.

Cuando un compuesto divulgado en el presente documento se usa simultáneamente con uno o más de otros agentes activos, se contempla una composición que contiene dichos otros agentes activos además del compuesto divulgado en el presente documento. En consecuencia, las composiciones de la presente divulgación incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto divulgado en el presente documento. Un compuesto divulgado en el presente documento se puede administrar simultáneamente con, o antes o después de, uno o más de otros agentes activos. Un compuesto divulgado en el presente documento se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o junto en la misma composición farmacéutica con el/los otro(s) agente(s).

Los productos proporcionados como combinaciones pueden incluir una composición que comprende un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal

5 farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y uno o más de otros agentes activos juntos en la misma composición farmacéutica, o pueden incluir una composición que comprende un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los
10 anteriores, y una composición que comprende uno o más de otros agentes activos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit o en cualquier forma diseñada para permitir la administración separada simultáneamente o bien en pautas de dosificación separada.

La proporción en peso de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de los anteriores, con respecto a un segundo agente activo se puede variar y dependerá de la dosis terapéuticamente eficaz de cada agente. En general, se usará una dosis terapéuticamente eficaz de cada uno. Las combinaciones de un compuesto divulgado en el presente documento y otros agentes activos también estarán generalmente dentro del intervalo
20 mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis terapéuticamente eficaz de cada agente activo. En dichas combinaciones, el compuesto divulgado en el presente documento y otros agentes activos se puede administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente a o posterior a la administración del/de los otro(s) agente(s).

25 En un modo de realización, esta divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y al menos otro agente activo como una preparación combinada para
30 uso simultáneo, separado o secuencial en tratamiento. En un modo de realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno de proliferación celular, tal como cáncer.

En un modo de realización, la divulgación proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, de las que al menos una contiene un compuesto

de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En un modo de realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas

5 composiciones, tales como un envase, un frasco dividido o un envase dividido con lámina. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase alveolado, como se usa típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

Un kit de esta divulgación se puede usar para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para la administración de las
10 composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para la valoración de las composiciones separadas entre sí. Para ayudar con su cumplimiento, un kit de la divulgación típicamente comprende instrucciones para su administración.

Se divulga en el presente documento un uso de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un
15 compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, para tratar un trastorno de proliferación celular, donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente activo. La divulgación también proporciona el uso de otro agente activo para tratar un trastorno de proliferación celular, en el que el medicamento se administra con un compuesto
20 de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un
25 compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, para tratar un trastorno de proliferación celular, donde el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, en un plazo de 24 horas) con otro agente activo. La divulgación también proporciona el uso de otro agente activo para tratar un trastorno de proliferación celular, en el que el paciente se ha tratado
30 previamente (por ejemplo, en un plazo de 24 horas) con un compuesto de fórmula general (Ia), un compuesto de fórmula general (Ia'), un compuesto de fórmula general (Ib), un compuesto de fórmula general (Ib'), un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. El segundo agente se puede

administrar una semana, varias semanas, un mes o varios meses después de la administración de un compuesto divulgado en el presente documento.

Los compuestos agonistas de STING que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de
 5 fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, divulgados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a compuestos dinucleótidos cíclicos.

Los compuestos antivíricos que se pueden usar en combinación con los
 10 compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, divulgados en el presente documento incluyen inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC), inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), inhibidores de la
 15 polimerasa del VHC, inhibidores de la NS4A del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, inhibidores de la NS5b del VHC e inhibidores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dichos compuestos antivíricos se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Los antígenos y coadyuvantes que se pueden usar en combinación con los
 20 compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, incluyen la molécula coestimuladora B7, interleucina-2, interferón- γ , GM-CSF, antagonistas de CTLA-4, ligando OX-40/OX-40, ligando CD40/CD40, sargramostim, levamisol,
 25 virus de la variolovacuna, bacilo Calmette-Guerin (BCG), liposomas, alumbre, coadyuvante completo o incompleto de Freund, endotoxinas destoxificadas, aceites minerales, sustancias tensioactivas tales como lipolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos e emulsiones oleosas o de hidrocarburos. Se pueden añadir coadyuvantes, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, para incrementar la capacidad de la vacuna para desencadenar, mejorar o
 30 prolongar una respuesta inmunitaria. Otros materiales, tales como citocinas, quimiocinas y secuencias de ácidos nucleicos bacterianos, como CpG, un agonista del receptor de tipo toll (TLR) 9, así como agonistas adicionales para TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9, incluyendo lipoproteína, LPS, monofosforil lípido A, ácido lipoteicoico, imiquimod, resiquimod

y además agonistas del gen inducible por el ácido retinoico I (RIG-I) tales como poli I:C, usados por separado o en combinación con las composiciones descritas también son potenciales coadyuvantes. Dichos antígenos y coadyuvantes se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

5 Las vías CTLA-4 y PD-1 son importantes reguladores negativos de la respuesta inmunitaria. Los linfocitos T regulan por incremento CTLA-4, que se une a las células presentadoras de antígeno e inhibe la estimulación de los linfocitos T, la expresión génica de IL-2 y la proliferación de linfocitos T; estos efectos antitumorales se han observado en modelos murinos de carcinoma de colon, cáncer de próstata metastásico y melanoma metastásico. PD-1 se
10 une a los linfocitos T activos y suprime la activación de linfocitos T; los antagonistas de PD-1 han demostrado también efectos antitumorales. Los antagonistas de la vía CTLA-4 y PD-1 que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), o
15 las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, divulgados en el presente documento, incluyen ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224 y MDX-1106.

"Antagonista de PD-1" o "antagonista de la vía de PD-1" quiere decir cualquier compuesto químico o molécula biológica que bloquea la unión de PD-L1 expresada en una
20 célula cancerosa a PD-1 expresada en una célula inmunitaria (linfocito T, linfocito B o linfocito NKT) y preferentemente bloquea también la unión de PD-L2 expresada en una célula cancerosa a PD-1 expresada en células inmunitarias. Los nombres o sinónimos alternativos para PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279, y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274, y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc, y CD273 para PD-L2. En
25 cualquiera de procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente divulgación en los que se está tratando un individuo humano, el antagonista de PD-1 bloquea la unión de PD-L1 humana a PD-1 humana y preferentemente bloquea la unión de PD-L1 y PD-L2 humanas a PD-1 humana. Las secuencias de aminoácidos de PD-1 humana se pueden encontrar en NCBI Locus N.º: NP_005009. Las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humanas se pueden
30 encontrar en NCBI Locus N.º: NP_054862 y NP_079515, respectivamente.

Los antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente divulgación incluyen un anticuerpo monoclonal (mAb), o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a PD-1 o PD-L1, y

preferentemente se une específicamente a PD-1 humana o PD-L1 humana. El mAb puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico y puede incluir una región constante humana. En algunos modos de realización, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y en modos de realización preferentes, la región constante humana es una región constante IgG1 o IgG4. En algunos modos de realización, el fragmento de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv y Fv.

Los ejemplos de mAb que se unen a PD-1 humana y son útiles en el procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente divulgación, se describen en las patentes de EE. UU. N.ºUS7488802, US7521051, US8008449, US8354509 y US8168757, publicaciones de solicitud de patente internacional PCT N.º WO2004/004771, WO2004/072286 y WO2004/056875, y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º US2011/0271358.

Los ejemplos de mAb que se unen a PD-L1 humana y son útiles en el procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente divulgación, se describen en las solicitudes de patente internacional PCT N.º WO2013/019906 y WO2010/077634 A1 y en la patente de EE. UU. N.º US8383796. Los mAb anti-PD-L1 humana específicos útiles como antagonista de PD-1 en el procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente divulgación incluyen MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C y un anticuerpo que comprende las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera de SEQ ID NO: 24 y SEQ ID NO: 21, respectivamente, del documento WO2013/019906.

Otros antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente divulgación incluyen una inmunoadherencia que se une específicamente a PD-1 o PD-L1, y preferentemente se une específicamente a PD-1 humana o PD-L1 humana, por ejemplo, una proteína de fusión que contiene la porción de unión a PD-1 o extracelular de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante tal como una región Fc de una molécula de inmunoglobulina. Los ejemplos de moléculas con inmunoadherencia que se unen específicamente a PD-1 se describen en las publicaciones de solicitud de patente internacional PCT N.º WO2010/027827 y WO2011/066342. Las proteínas de fusión específicas útiles como antagonista de PD-1 en el procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente divulgación incluyen AMP-224 (también conocida como B7-DCIg), que es una proteína de fusión PD-L2-FC y se une a PD-1 humana.

Los ejemplos de agentes citotóxicos que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de

fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, incluyen, pero no se limitan a, trióxido de arsénico (vendido bajo el nombre comercial TRISENOX[®]), asparaginasa (también conocida como L-asparaginasa, y Erwinia L-asparaginasa, vendido bajo los nombres comerciales ELSPAR[®] y KIDROLASE[®]).

Los agentes quimioterápicos que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores, divulgados en el presente documento incluyen acetato de abiraterona, altretamina, anhidrovinblastina, auristatina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-1-L-prolin-t-butilamida, caquectina, cemadotina, clorambucilo, ciclofosfamida, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvin-calcicoblastina, docetaxol, doxetaxel, ciclofosfamida, carboplatino, carmustina, cisplatino, criptoficina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dolastatina, doxorubicina (adriamicina), etopósido, 5-fluorouracilo, finasterida, flutamida, hidroxiaurea e hidroxiaurea y taxanos, ifosfamida, liarozol, lonidamina, lomustina (CCNU), MDV3100, mecloretamina (mostaza nitrogenada), melfalán, isetionato de mivobulina, rizoxina, serteneb, estreptozocina, mitomicina, metotrexato, taxanos, nilutamida, nivolumab, onapristona, paclitaxel, pembrolizumab, prednimustina, procarbazona, RPR109881, fosfato de estamustina, tamoxifeno, tasonermina, taxol, tretinoína, vinblastina, vincristina, sulfato de vindesina y vinflunina. Dichos agentes quimioterápicos se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Ejemplos de inhibidores de receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (vendido bajo la marca comercial AVASTIN por Genentech/Roche), axitinib (descrito en la publicación de patente internacional PCT N.º WO01/002369), alananato de brivanib (S)-((R)-1-(4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato, también conocido como BMS-582664), motesanib (N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil) amino]-3-piridincarboxamida y descrito en la solicitud de patente internacional PCT N.º WO02/068470), pasireótido (también conocido como SO 230 y descrito en la publicación de patente internacional PCT N.º WO02/010192), y sorafenib (vendido

bajo el nombre comercial NEXAVAR). Dichos inhibidores se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Los ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, etopósido (también conocido como VP-16 y fosfato de etopósido, vendido bajo los nombres comerciales TOPOSAR, VEPESID y ETOPOPHOS) y tenipósido (también conocido como VM-26, vendido bajo el nombre comercial VUMON). Dichos inhibidores se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Los ejemplos de agentes de alquilación incluyen pero no se limitan a, 5-azacitidina (vendido bajo el nombre comercial VIDAZA), decitabina (vendido bajo el nombre comercial de DECOGEN), temozolomida (vendido bajo los nombres comerciales TEMODAR y TEMODAL por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (también conocido como actinomicina-D y vendido bajo el nombre comercial COSMEGEN), melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina, y mostaza de fenilalanina, vendido bajo el nombre comercial ALKERAN), altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM), vendido bajo el nombre comercial HEXALEN), carmustina (vendido bajo el nombre comercial BCNU), bendamustina (vendido bajo el nombre comercial TREANDA), busulfano (vendido bajo los nombres comerciales BUSULFEX[®] y MYLERAN[®]), carboplatino (vendido bajo el nombre comercial PARAPLATIN[®]), lomustina (también conocido como CCNU, vendido bajo el nombre comercial CEENU[®]), cisplatino (también conocido como CDDP, vendido bajo los nombres comerciales PLATINOL[®] y PLATINOL[®]-AQ), clorambucilo (vendido bajo el nombre comercial LEUKERAN[®]), ciclofosfamida (vendido bajo los nombres comerciales CYTOXAN[®] y NEOSAR[®]), dacarbazina (también conocido como DTIC, DIC e imidazolcarboxamida, vendido bajo el nombre comercial DTIC-DOME[®]), altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM) vendido bajo el nombre comercial HEXALEN[®]), ifosfamida (vendido bajo el nombre comercial IFEX[®]), procarbazona (vendido bajo el nombre comercial MATULANE[®]), mecloretamina (también conocido como mostaza nitrogenada, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, vendido bajo el nombre comercial MUSTARGEN[®]), estreptozocina (vendido bajo el nombre comercial ZANOSAR[®]), tiotepa (también conocido como tiofosfoamida, TESPA y TSPA, y vendido bajo el nombre comercial THIOPLEX[®]). Dichos agentes de alquilación se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Los ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (vendido bajo los nombres comerciales ADRIAMYCIN[®] y RUBEX[®]), bleomicina (vendido bajo el nombre comercial LENOXANE[®]), daunorubicina (también conocido como

clorhidrato de daunorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, vendido bajo el nombre comercial CERUBIDINE[®]), daunorrubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorrubicina, vendido bajo el nombre comercial DAUNOXOME[®]), mitoxantrona (también conocido como DHAD, vendido bajo el nombre comercial NOVANTRONE[®]), epirubicina (vendido bajo el nombre comercial ELLENCE[™]), idarrubicina (vendido bajo los nombres comerciales IDAMYCIN[®], IDAMYCIN PFS[®]), y mitomicina C (vendido bajo el nombre comercial MUTAMYCIN[®]). Dichos antibióticos antitumorales se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, claribina (2-clorodesoxiadenosina, vendido bajo el nombre comercial LEUSTATIN[®]), 5-fluorouracilo (vendido bajo el nombre comercial ADRUCIL[®]), 6-tioguanina (vendido bajo el nombre comercial PURINETHOL[®]), pemetrexed (vendido bajo el nombre comercial ALIMTA[®]), citarabina (también conocido como arabinosilcitosina (Ara-C), vendido bajo el nombre comercial CYTOSAR-U[®]), citarabina liposomal (también conocido como Liposomal Ara-C, vendido bajo el nombre comercial DEPOCYT[™]), decitabina (vendido bajo el nombre comercial DACOGEN[®]), hidroxiurea y (vendido bajo los nombres comerciales HYDREA[®], DROXIA[™] y MYLOCEL[™]), fludarabina (vendido bajo el nombre comercial FLUDARA[®]), floxuridina (vendido bajo el nombre comercial FUDR[®]), cladribina (también conocido como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendido bajo el nombre comercial LEUSTATIN[™]), metotrexato (también conocido como ametofterina, metotrexato sódico (MTX), vendido bajo los nombres comerciales RHEUMATREX[®] y TREXALL[™]), y pentostatina (vendido bajo el nombre comercial NIPENT[®]). Dichos antimetabolitos se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, alitretinoína (vendido bajo el nombre comercial PANRETIN[®]), tretinoína (ácido holo-*trans*-retinoico, también conocido como ATRA, vendido bajo el nombre comercial VESANOID[®]), isotretinoína (ácido 13-*c/s*-retinoico, vendido bajo los nombres comerciales ACCUTANE[®], AMNESTEEM[®], CLARAVIS[®], CLARUS[®], DECUTAN[®], ISOTANE[®], IZOTECH[®], ORATANE[®], ISOTRET[®] y SOTRET[®]), y bexaroteno (vendido bajo el nombre comercial TARGRETIN[®]). Dichos retinoides se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable, si procede.

Actividad: Ensayo de competición bioquímica de [3H]cGAMP con STING

Los compuestos individuales descritos en los ejemplos en el presente documento se definen como agonistas de STING por (i) la unión a la proteína STING como se evidencia por

una reducción en la unión del ligando cGAMP tritiado a la proteína STING en al menos un 20 % a 20 uM (concentración de compuesto que se está sometiendo a prueba) en un ensayo de competición bioquímica de [3H]cGAMP con STING y (ii) la demostración de la producción de interferones con una inducción de un 6 % o mayor de la secreción de IFN- β a 30 uM en el ensayo celular THP1 (donde la inducción provocada por cGAMP a 30 uM se fijó al 100 %).

La capacidad de los compuestos para unirse a STING se cuantifica por la capacidad para competir con el ligando cGAMP tritiado por la membrada con receptor STING humano usando un ensayo de unión a filtro radioactivo. El ensayo de unión emplea el receptor STING obtenido a partir de membranas celulares Hi-Five que sobreexpresan HAQ STING de longitud completa preparado de forma interna y el ligando de cGAMP tritiado también purificado de forma interna.

Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de ejemplos específicos de la presente divulgación. Los compuestos de los ejemplos se dibujan en sus formas neutras en los procedimientos y tablas a continuación. En algunos casos, los compuestos se aislaron como sales dependiendo del procedimiento usado para su purificación final y/o propiedades moleculares intrínsecas. Los ejemplos son únicamente para propósitos ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la presente divulgación en modo alguno.

EJEMPLOS

ABREVIATURAS

(COCl) ₂	Cloruro de oxalilo
RMN de ¹⁹ F	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹⁹ F
RMN de ¹ H	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones
2',3'cGAMP, cGAMP	2',3'-monofosfato de guanosina-monofosfato de adenosina cíclica
ACN, MeCN, CH ₃ CN	Acetonitrilo
AcOH, HOAc	Ácido acético
AlCl ₃	Tricloruro de aluminio
AMP	Monofosfato de adenosina
ac	Acuoso
Ar	Argón
ATP	5'-trifosfato de adenosina
BIIC	Célula de insecto infectada con baculovirus

a	Ancho
Br ₂	Bromo
cat	Número de catálogo
CD ₃ OD	Alcohol metílico enriquecido con deuterio, metanol enriquecido con deuterio
CDCl ₃	Triclorometano deuterado
cGAMP	Sintasa de GMP-AMP cíclico
CH ₂ I ₂	Diyodometano
CH ₃ Cl	Clorometano, cloruro de metilo
CHCl ₃	Triclorometano
Ci	Curie, una unidad no estándar de radioactividad; 1Ci = 3,7×10 ¹⁰ Bq, donde Bq es bequerelio, la unidad de radioactividad del S.I., equivalente a 1 desintegración por segundo (dps)
CO ₂	Dióxido de carbono
CPhos Pd G4	Precatalizador de 2-aminobifenilpaladio-metanosulfonatopaladio CPhos (precatalizador de 4 ^a generación)
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
Cu-Cl	Cloruro de cobre (I)
Cu-I	Yoduro de cobre (I)
Cy	Ciclohexilo
d	Doblete
DCE	1,2-dicloroetano
DCM, CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
ddd	Doblete de doblete de doblete
ddt	Doblete de doblete de triplete
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMEA	N,N-dimetiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMTrCl	Cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo
dq	Doblete de cuadruplete

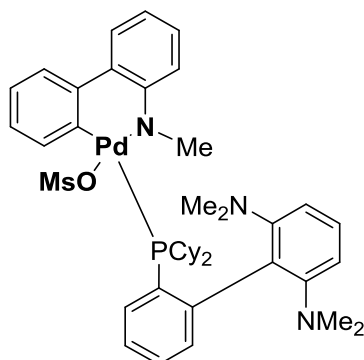
CE ₅₀	concentración eficaz máxima media; concentración de un fármaco, anticuerpo, o tóxico que induce una respuesta a medio camino entre el valor de referencia y el máximo después de un tiempo de exposición especificado
EDC	Dicloruro de etileno
eq	Equivalentes
ES	Electropulverización
Et	Etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
Et ₂ Z	Dietilcinc
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Alcohol etílico, etanol
g	Gramo
GMP	5'-monofosfato de guanosina
GTP	5'-trifosfato de guanosina
h	Hora
H ₂	Hidrógeno (gas)
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HAQ STING	Variante STING común que contiene las tres mutaciones R71H-G230A-R293Q (construcción de ADN usada en el presente documento: STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1)
HCl	Ácido clorhídrico
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico, un agente tamponador químico orgánico dipolar
hept	Heptuplete
Hex	Hexanos
HNO ₃	Ácido nítrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
Hz	Hercios
CI ₅₀	concentración inhibidora máxima media; concentración de un fármaco, anticuerpo, o tóxico requerido para una inhibición de un 50 % de la respuesta o unión

Inh	Inhibición
<i>J</i>	Constante de acoplamiento de RMN
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
KCl	Cloruro de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
CLEM	Cromatografía de líquidos – espectroscopía de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
LiOH·H ₂ O	Hidróxido de litio monohidratado
m	Multiplete
M	Molar, moles por litro
m/z	Proporción masa-a-carga
M+H	Masa protonada, medida de masa producida por espectrometría de masas
mCi	Milicurie
Me	Metilo
MeB(OH) ₂	Ácido metilborónico
MeMgBr	Bromuro de metilmagnesio
MeOH, CH ₃ OH	Metanol
mg	Miligramo
MgCl ₂	Cloruro de magnesio
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MHz	Megahercio
min	Minuto(s)
ml	Mililitro
mM	Milimol por litro
mmol	Milimol
MOI	Multiplicidad de infección
N ₂	Nitrógeno (gas)
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaHSO ₃	Bisulfito de sodio

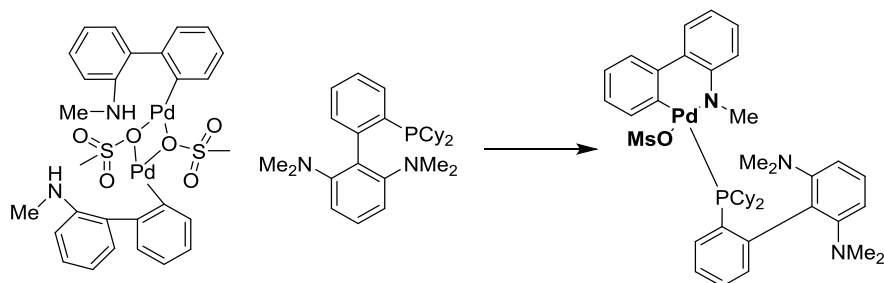
NaHSO ₄	Bisulfato de sodio, hidrogenosulfato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
ng	Nanogramo(s)
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
nl	Nanolitro
nm	Nanometro
nM	Nanomolar
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Pd(Ph ₃ P) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PE	Éter de petróleo
pfu	Unidad formadora de placas
prep-HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa
prep-TLC	Cromatografía de líquidos de capa fina preparativa
PSI	Libras por pulgada cuadrada
Pi, pi	Piridina
q	Cuadruplete
RPM, rpm	Revoluciones por minuto
TA, t.a.	Temperatura ambiente, aproximadamente 25 °C
s	Singulete
sat	Saturado
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
SiO ₂	Sílice, dióxido de silicio
SO ₂ Cl ₂	Cloruro de sulfurilo
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
t	Triplete
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butillitio, <i>terc</i> -butillitio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía en capa fina

TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
T _R	Tiempo de retención
TrisCl	Clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano
v/v	Volumen/volumen
WT STING	La variante natural (la más abundante) de STING en seres humanos (construcción de ADN usada en el presente documento: STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1)
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
λ _{em}	Longitud de onda de emisión
λ _{ex}	Longitud de onda de excitación
μg, ug	Microgramo
μl, ul	Microlitro
μM, uM	Micromolar
μm, um	Micrómetro

Preparación 1: CPhos Pd G4



Etapas 1: CPhos Pd G4

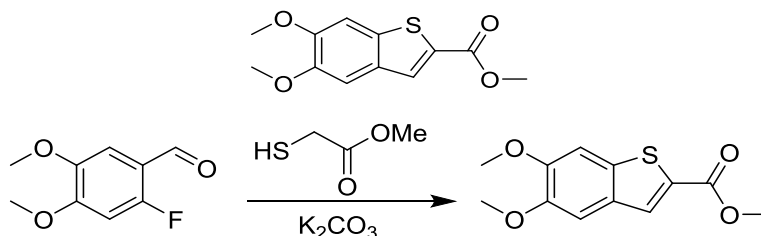


5

Una mezcla de dímico de (2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)metanosulfonatopaldio (II) (439 mg, 0,573 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-N2,N2,N6,N6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2,6-diamina (500 mg, 1,15 mmol) en DCM (6 ml) se agitó a TA durante 2 h. La solución se diluyó a continuación con Et₂O (30 ml). La solución se filtró y se concentró a presión reducida. El

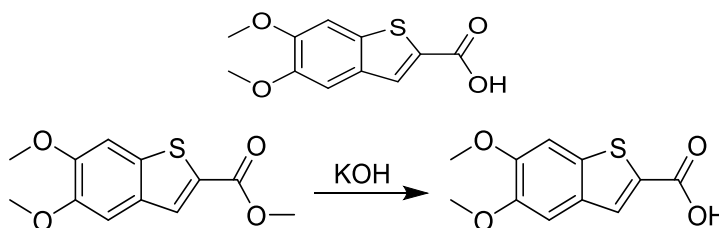
residuo se suspendió a continuación en pentanos y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar CPhos Pd G4. Véase Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4161.

5 **Preparación 2: 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo**

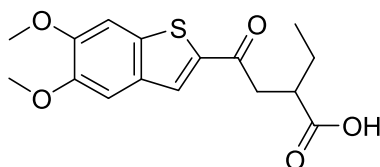
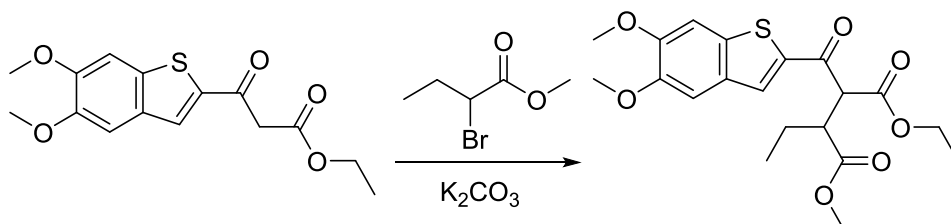


A una solución agitada de 2-fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído (18,7g, 102 mmol) en DMF (600 ml) se le añadió 2-mercaptoacetato de etilo (11,9g, 112 mmol) y K₂CO₃ (42,1g, 305 mmol). La mezcla resultante se calentó a continuación a 60 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta t.a., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con H₂O (500 ml) y se extrajo con DCM (600 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo. CLEM (C₁₂H₁₃O₄S) (ES, m/z): 253 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,82 (s, 3H).

Preparación 3: ácido 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico



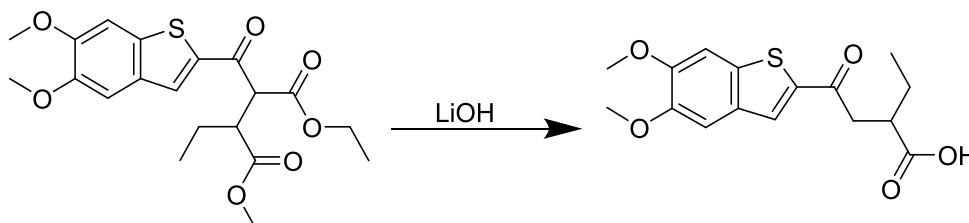
A una suspensión de 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo de la preparación 2 (23g, 91 mmol) en MeOH (200 ml), THF (200 ml) y H₂O (200 ml) se le añadió KOH (51g, 910 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 60 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta t.a., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió H₂O (600 ml) al residuo resultante, y a continuación se añadió ácido cítrico a la solución para ajustar hasta pH 6. El material precipitado se recogió por medio de filtración para proporcionar ácido 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Ejemplo 1: ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-etil-4-oxobutanoico**Etapas 1: 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-etilsuccinato de 1-etil-4-metilo**

5 A una solución en agitación de 3-oxopropanoato de 3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-ilo) (disponible comercialmente de SPECS, 0,10g, 0,32 mmol) en DMF (1,6 ml) se le añadió 2-bromobutirato de metilo (37 μ l, 0,32 mmol) y K_2CO_3 (54 mg, 0,39 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y a continuación se diluyó con H_2O (3 ml) y DCM (6ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (3x6,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se secó durante la noche a alto vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para dar 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-etilsuccinato de 1-etil-4-metilo, que se usó sin purificación adicional. CLEM ($C_{20}H_{25}O_7S$) (ES, m/z): 409

10

15 $[M+H]^+$.

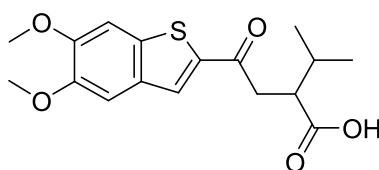
Etapas 2: ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-etil-4-oxobutanoico

A una mezcla de 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-etilsuccinato de 1-etil-4-metilo (83 mg, 0,20 mmol) en THF (1,8 ml) y H_2O (0,18 ml) se le añadió LiOH (39 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA antes de que la mezcla se desactivara con HCl ac. 2M (0,30 ml, 0,59 mmol) y a continuación se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-HPLC (ACN/ H_2O con 0,1 % TFA) para proporcionar

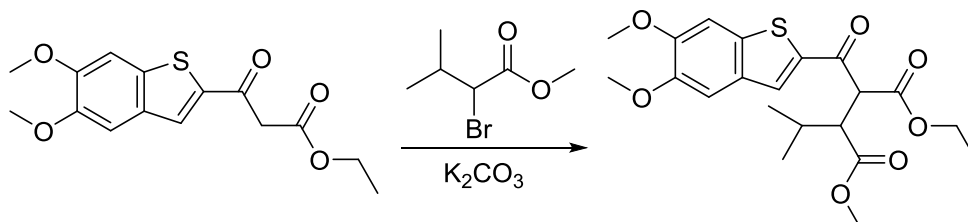
20

ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-etil-4-oxobutanoico. La mezcla racémica se resolvió por CHIRAL-SFC (CHIRACEL OJ-H (250 mm*21 mm), 25 % MeOH (+0,25 % DMEA) en CO₂), proporcionando dos compuestos con tiempos de retención de 3,65 min y 5,26 min. La concentración del primer pico de elución proporcionó el producto. CLEM (C₁₆H₁₉O₅S) (ES, m/z): 323 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,15 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,3Hz, 3H).

Ejemplo 2: ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-isopropil-4-oxobutanoico

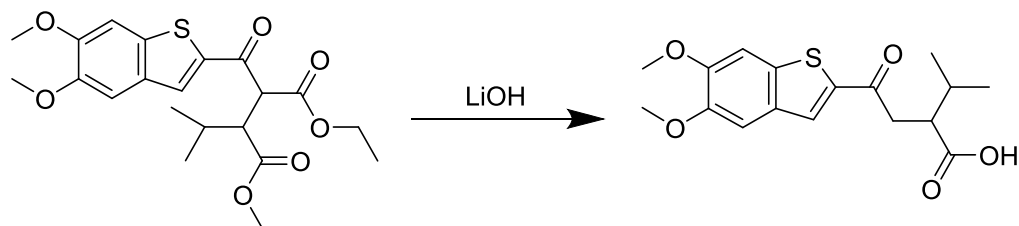


Etapla 1: 2-(5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-3-isopropilsuccinato de 1-etil-4-metilo



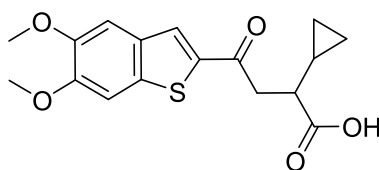
A una mezcla en agitación de 3-(5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (SPECS, 0,15g, 0,49 mmol) en DMF (2,4 ml) se le añadió 2-bromoisovalerato de metilo (73 ul, 0,49 mmol) y K₂CO₃ (81 mg, 0,58 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y a continuación se diluyó con H₂O (3 ml) y DCM (6,0ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (3x6,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se secó durante la noche a alto vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-3-isopropilsuccinato de 1-etil-4-metilo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM (C₂₁H₂₇O₇S) (ES, m/z): 423 [M+H]⁺.

Etapla 2: ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-isopropil-4-oxobutanoico

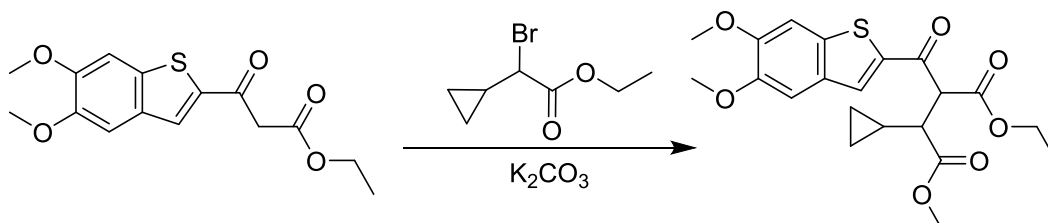


A una mezcla de 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-isopropilsuccinato de 1-etil-4-metilo (68 mg, 0,16 mmol) en THF (0,80 ml), MeOH (0,40 ml), y H₂O (0,18 ml) se le
 5 añadió LiOH (19 mg, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA antes de que la mezcla se desactivara con HCl ac. 2M HCl (0,40 ml, 0,80 mmol) y a continuación se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-isopropil-4-oxobutanoico. La mezcla racémica se resolvió por CHIRAL-SFC (CHIRALPAK IC
 10 (250 mm*21 mm), 40 % MeOH (+0,25 % DMEA) en CO₂), proporcionando dos compuestos con tiempos de retención de 5,70 min y 7,05 min. La concentración del segundo pico de elución proporcionó el producto. CLEM (C₁₇H₂₁O₅S) (ES, m/z): 337 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,17 (1H, s), 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 0,88-0,82 (m, 6H).
 15

Ejemplo 3: ácido 2-ciclopropil-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico



Etapla 1: 2-ciclopropil-3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)succinato de dietilo



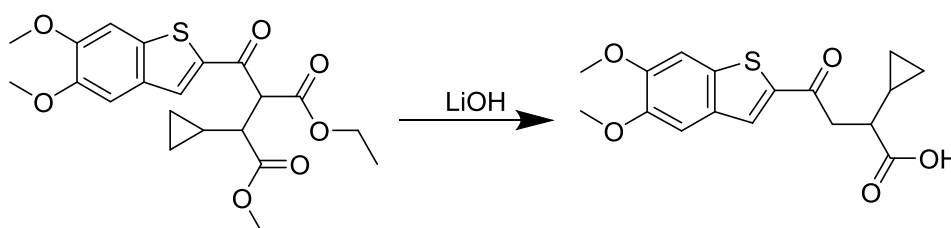
20

A una mezcla en agitación de 3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (SPECS, 0,30g, 0,97 mmol) en DMF (4,9 ml) se le añadió 2-bromo-2-ciclopropilacetato de etilo (0,20g, 0,97 mmol) y a continuación K₂CO₃ (0,16g, 1,2 mmol) a TA.

La mezcla se dejó en agitación durante la noche y a continuación se diluyó con H₂O (3,0 ml) y DCM (6,0 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (3x6,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se secó durante la noche a

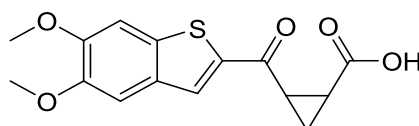
- 5 (EtOAc en Hex) para proporcionar 2-ciclopropil-3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)succinato de dietilo. CLEM (C₂₂H₂₇O₇S) (ES, m/z): 435 [M+H]⁺.

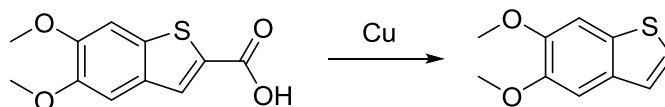
Etapa 2: ácido 2-ciclopropil-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico



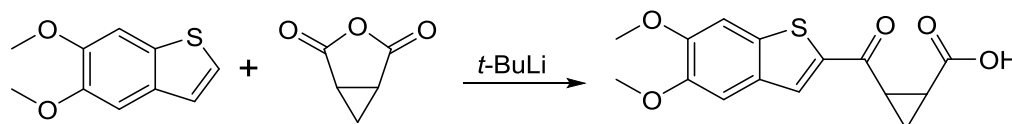
- A una mezcla de 2-ciclopropil-3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)succinato de dietilo (90 mg, 0,21 mmol) en THF (1,0 ml), MeOH (0,50 ml) y H₂O (0,50 ml) se añadió LiOH (25 mg, 1,0 mmol), y la mezcla se dejó en agitación durante 2 h a TA. Después de 2 h, la mezcla se acidificó con HCl 1N (0,50 ml, 1,0 mmol) y a continuación se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de
- 15 gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar ácido 2-ciclopropil-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico como una mezcla racémica. La mezcla racémica se resolvió por CHIRAL-SFC (columna OJ-H, 25 % MeOH (+0,25 % DMEA) en CO₂), proporcionando dos compuestos con tiempos de retención de 5,3 min y 6,9 min. La concentración del primer pico de elución proporcionó el producto. CLEM (C₁₇H₁₉O₅S) (ES,
- 20 m/z): 335 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 0,99-0,87 (m, 1H), 0,54-0,34 (m, 4H).

Ejemplo 4: ácido 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-carboxílico



Etapas 1: 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno

A una solución en agitación de ácido 5, 6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico (preparación 3, 2,00g, 8,39 mmol) en quinolina (20 ml) se le añadió cobre (0,907g, 14,3 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a 190 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc y a continuación se lavó sucesivamente con HCl ac. (2M), H₂O, NaHCO₃ sat ac., y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para dar 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno. CLEM (C₁₀H₁₁O₂S) (ES, m/z): 195 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,54 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,3Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,3Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Etapas 2: ácido 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano carboxílico

A una solución en agitación de 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno (500 mg, 2,57 mmol) en THF (12 ml) se le añadió *t*-BuLi (3,0 ml, 3,9 mmol) (1,3M en *n*-pentano) gota a gota durante 5 min at -78 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, y a continuación se añadió 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (577 mg, 5,15 mmol) en THF (10 ml) gota a gota durante 10 min. La mezcla se dejó que se calentara hasta t.a. y a continuación se agitó a TA durante 12 h bajo atmósfera de N₂. Se añadió H₂O (15 ml) a la mezcla, y la mezcla se extrajo a continuación con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (10 ml) y a continuación se ajustó hasta pH = 5-6 con HCl ac. (1,0M) y se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para dar ácido 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-carboxílico. La mezcla racémica se resolvió por CHIRAL-SFC (Columna AD (250 mm*30 mm), 40 % (1:1 H₂O (+0,1 % NH₃) y EtOH) en CO₂), proporcionando dos compuestos con tiempos de retención de 5,61 min y 6,22 min. La concentración del primer pico de elución proporcionó el producto. CLEM (C₁₅H₁₅O₅S) (ES, m/z): 307 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,35 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,74 (s, 1H),

6,67 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 1H), 0,51-0,43 (m, 1H).

Los ejemplos 5 y 6, como se muestra en la tabla 1 a continuación, se prepararon o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos análogos a los expuestos en el ejemplo 4

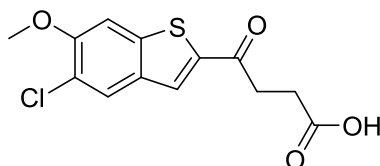
5 anterior usando los materiales de partida apropiados, describir como preparaciones u obtenerse a partir de fuentes comerciales.

Tabla 1

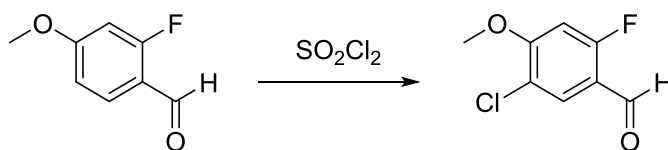
Ej.	Estructura	Nombre	Masa $[M+H]^+$
5		Ácido 2-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico (enantiómero individual)	355, 357
6		Ácido 2-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico (enantiómero individual)	355, 357

Ejemplo 7: ácido 4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

10



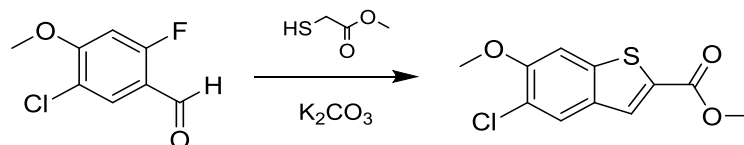
Etapas 1: 5-cloro-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído



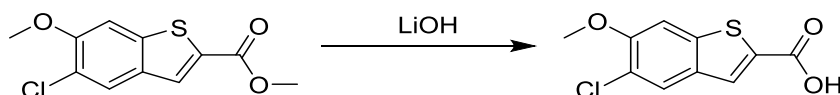
A una solución en agitación de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1,00g,

15 6,49 mmol) en AcOH (2 ml) se le añadió SO_2Cl_2 (1,05 ml, 13,0 mmol). Después de agitación a TA durante 12h, la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con H_2O (3x20 ml), y se secó al aire para proporcionar 5-cloro-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído. CLEM ($\text{C}_8\text{H}_7\text{ClFO}_2$) (ES, m/z): 189 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 10,18 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,28\text{Hz}$, 1H), 6,72 (d, $J = 11,69\text{Hz}$, 1H), 3,99 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376MHz, CDCl_3): δ -119,91 (dd, $J =$

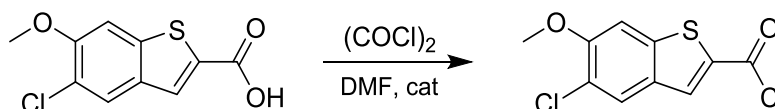
20 7,15, 11,32Hz).

Etapas 2: 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1,04g, 5,51 mmol), 2-mercaptoacetato de metilo (0,740 ml, 8,27 mmol), K₂CO₃ (2,29g, 16,5 mmol) y DMF (50 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se vertió en 500 ml de agua helada. Se añadió HCl ac. (1M) para ajustar la mezcla hasta pH 5. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O (3x100 ml), y se secó a presión reducida para dar 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo, que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (C₁₁H₁₀ClO₃S) (ES, m/z): 257 [M+H]⁺.

10 *Etapas 3: ácido 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico*

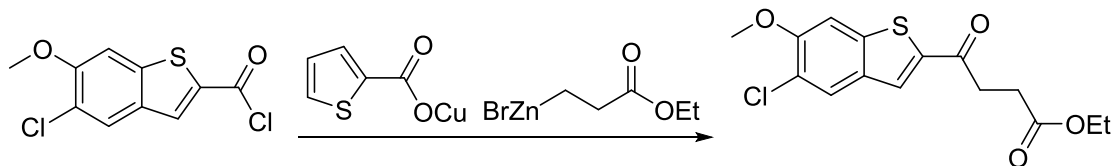
A una suspensión en agitación de 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (1,15g, 4,46 mmol) en H₂O (10 ml), THF (10 ml), y MeOH (10 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0,562g, 13,4 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta t.a., y los disolventes orgánicos se retiraron por destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y se lavó con DCM (3x10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl ac. 1M a pH 5, y el precipitado resultante se lavó con H₂O (3x10 ml). El sólido restante se secó a presión reducida para dar ácido 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico. CLEM (C₁₀H₈ClO₃S) (ES, m/z): 243 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,43 (a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

20 *Etapas 4: cloruro de 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo*

A una mezcla de ácido 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico (215 mg, 0,886 mmol) y THF (10 ml) se le añadió (COCl)₂ (0,4 ml, 4,73 mmol) y DMF (4 ul, 0,055 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h y a continuación se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó con tolueno (20 ml) y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción concentrada se redisolvió dos veces a continuación en tolueno (20 ml) y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción concentrada resultante se secó *in vacuo* a 50 °C-80 °C

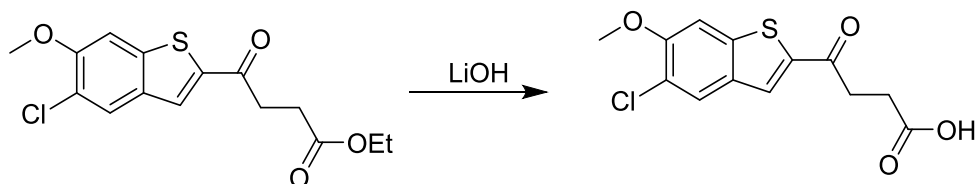
durante 1 h y a continuación se rellenó con gas Ar para su almacenamiento. El cloruro de 5-cloro-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo resultante se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapas 5: 4-(5-cloro-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo



5 Un matraz Schlenk seco en horno se cargó con una barra agitadora y ((tiofen-2-carbonil)oxi)cobre (500 mg, 2,62 mmol) en un balón de Ar. El matraz se secó mientras estaba unido a una fuente de alto vacío por calentamiento con una pistola térmica durante 3 min. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (5,0 ml, 0,5M en THF, 2,5 mmol) al matraz por medio de jeringuilla para formar una mezcla. Después de
10 agitación a 0 °C durante 40 min, se añadió una solución de cloruro de 5-cloro-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo (272 mg, 0,885 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta t.a. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución sat. ac. de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. ac. de Na₂CO₃ (2x15 ml) y salmuera (10 ml),
15 se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para dar 4-(5-cloro-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM (C₁₅H₁₆ClO₄S) (ES, m/z): 327 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,0Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,32 (t, *J* = 6,8Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,8Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,0Hz, 5H).

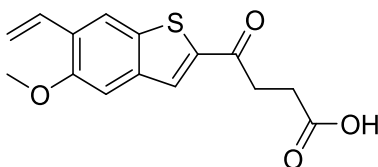
20 Etapas 6: ácido 4-(5-cloro-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico



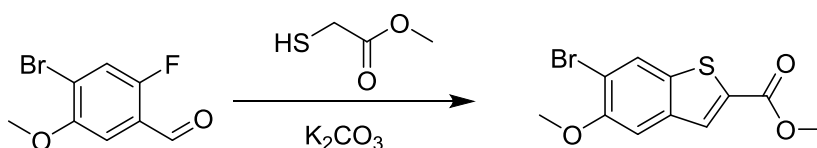
A una solución agitada de 4-(5-cloro-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (62 mg, 0,19 mmol) en MeOH (6 ml) y H₂O (3 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0,12g, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 h, y el disolvente se retiró a
25 presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (15 ml) y se lavó con DCM (2x15 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl ac. concentrado hasta pH~2 y a continuación se extrajo con DCM (5x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA)

para dar ácido 4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM ($C_{13}H_{12}ClO_4S$) (ES, m/z): 299 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400MHz, MeOH- d_4): δ 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 6,5Hz$, 2H).

5 **Ejemplo 8: ácido 4-(5-metoxi-6-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico**

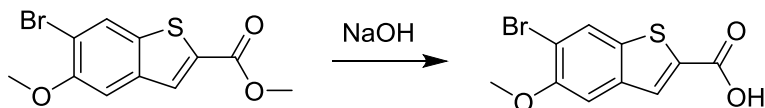


Etapa 1: 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (5,00g, 21,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió 2-mercaptoacetato de metilo (2,51g, 23,6 mmol) y K_2CO_3 (8,90g, 64,4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 3 veces. La mezcla resultante se agitó a continuación a TA durante 15 h. Se añadieron EtOAc (500 ml) y H_2O (1200 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2x200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en PE) para dar 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo. CLEM ($C_{11}H_{10}BrO_3S$) (ES, m/z): 301, 303 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

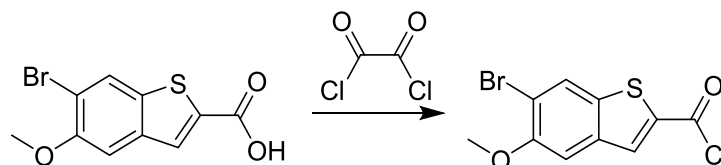
Etapa 2: ácido 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico



A una suspensión de 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (1,45g, 4,81 mmol) en MeOH (20 ml), THF (20 ml), y H_2O (20 ml) se le añadió NaOH (1,93g, 48,1 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Se añadió H_2O (200 ml) al residuo, y se añadió ácido cítrico para ajustar la solución hasta pH = 6. La suspensión ac. restante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar ácido 6-bromo-5-

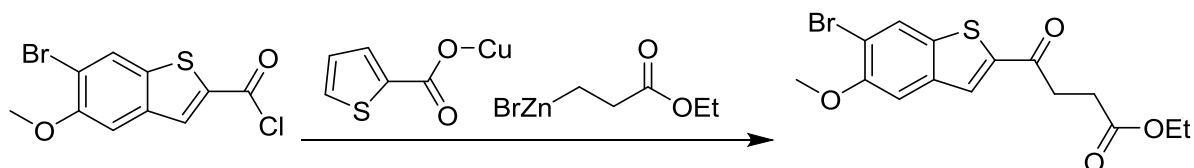
metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 13,52 (s.a., 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Etapa 3: cloruro de 6-bromo-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo



A una solución agitada de ácido 6-bromo-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (800 mg, 2,79 mmol) en THF anhidro (6 ml) se le añadió $(\text{COCl})_2$ (1,06g, 8,36 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a continuación a 75 °C durante 15 h y a continuación se enfrió hasta TA. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el cloruro de 6-bromo-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

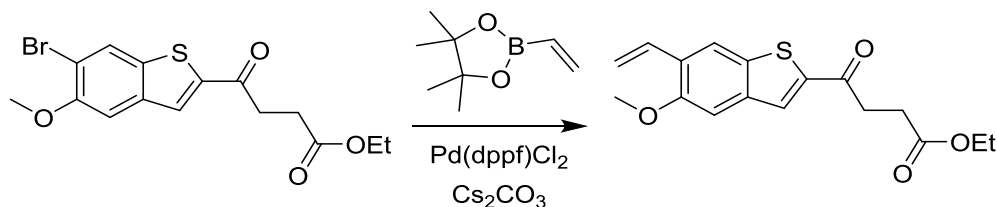
Etapa 4: 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo



Una solución de bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (19,6 ml, 0,5M en THF, 9,82 mmol) se añadió a un matraz secado en horno que contiene ((tiofen-2-carbonil)oxi)cobre (1,87g, 9,82 mmol) en una atmósfera de Ar a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C en atmósfera de Ar. Una solución desgasificada de Ar de cloruro de 6-bromo-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo (1,00g, 3,27 mmol) en THF (20 ml) se añadió a continuación a la mezcla de reacción a 0 °C. La suspensión resultante se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 0 °C y se desactivó con solución sat. ac. de NH_4Cl (50 ml). La mezcla se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a continuación para retirar cualquier sólido precipitado, y el filtrado se diluyó con EtOAc (50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera adicional (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM en PE) para dar 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 371, 373

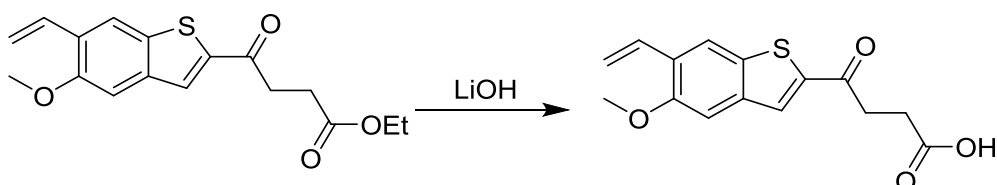
$[M+H]^+$. RMN de 1H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,2Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,34 (t, J = 6,7Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,7Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,1Hz, 3H).

Etapas 5: 4-(5-metoxi-6-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

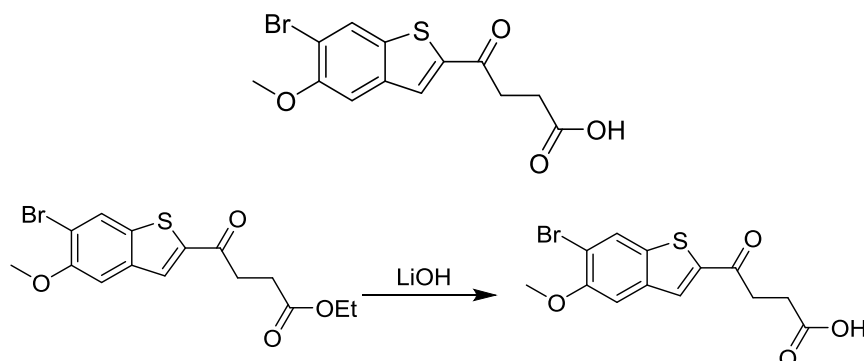


5 A una mezcla en agitación de 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (40,0 mg, 0,108 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (33,2 mg, 0,215 mmol), y CS_2CO_3 (105 mg, 0,323 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) y H_2O (0,2 ml) se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (12 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó disponiéndola a presión reducida y rellenando con gas N_2 3 veces. La
10 mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo atmósfera N_2 durante 2 h, se enfrió hasta TA, y se filtró para retirar cualquier sólido. El filtrado se diluyó con EtOAc (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera adicional (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 4-(5-metoxi-6-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM
15 ($C_{17}H_{19}O_4S$) (ES, m/z): 319 $[M+H]^+$.

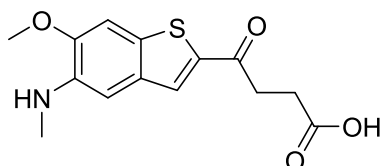
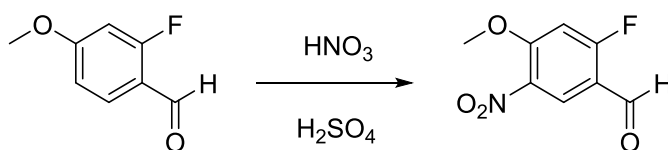
Etapas 6: ácido 4-(5-metoxi-6-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico



A una suspensión agitada de 4-(5-metoxi-6-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (25 mg, 0,079 mmol) en MeOH (0,5 ml), THF (0,5 ml), y H_2O (0,5 ml) se
20 le añadió LiOH (18,8 mg, 0,785 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50 °C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, y el residuo se purificó por prep-HPLC (ACN/ H_2O con 0,1 % TFA) para dar ácido 4-(5-metoxi-6-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM ($C_{15}H_{15}O_4S$) (ES, m/z): 291 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400MHz, $MeOH-d_4$): δ = 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 11,3, 17,8Hz, 1H), 5,87 (d a, J = 17,4Hz, 1H), 5,32 (d a, J = 11,2Hz, 1H),
25 3,91 (s, 3H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,71 (t a, J = 6,5Hz, 2H).

Ejemplo 9: ácido 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

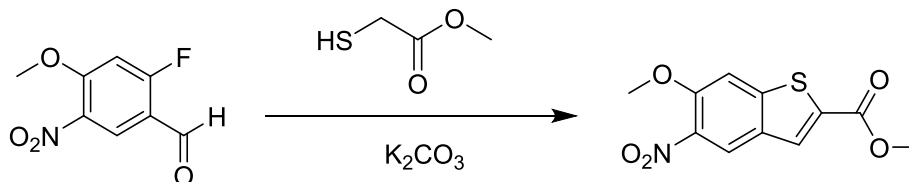
- A una suspensión de 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo del ejemplo 8, etapa 4 (20 mg, 0,054 mmol) en MeOH (0,5 ml), THF (0,5 ml), y H₂O (0,5 ml) se le añadió LiOH (1,3 mg, 0,054 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50 °C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, y el residuo se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para dar ácido 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico.
- CLEM (C₁₃H₁₂BrO₄S) (ES, m/z): 343, 345 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, MeOH-*d*₄): δ = 8,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,36 (t, *J* = 6,4Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,4Hz, 2H).

Ejemplo 10: ácido 4-(6-metoxi-5-(metilamino)benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenzaldehído**

- A una solución agitada de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1,00g, 6,49 mmol) en H₂SO₄ concentrado (5,88 ml, 110 mmol) a -15 °C se le añadió HNO₃ concentrado (0,414 ml, 6,49 mmol) en H₂SO₄ concentrado (0,795 ml, 14,9 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de 1 h de agitación por debajo de -10 °C, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua helada. El precipitado se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con H₂O (3x100 ml) y se secó a presión reducida para dar 2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenzaldehído, que se usó directamente en la

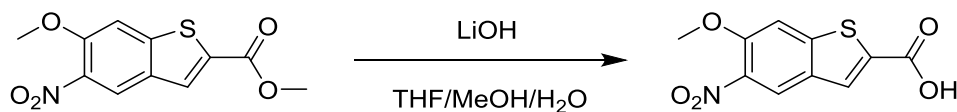
siguiente etapa. CLEM ($C_8H_7FNO_4$) (ES, m/z): 200 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400MHz, $CDCl_3$): δ 10,22 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 7,24Hz$, 1H), 6,88 (d, $J = 11,54Hz$, 1H), 4,07 (s, 3H).

Etapa 2: 6-metoxi-5-nitrobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo



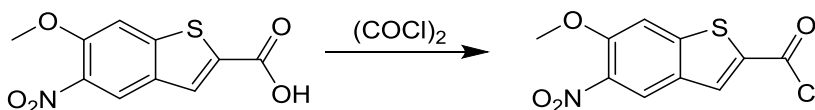
5 Una mezcla de 2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenzaldehído (1,14g, 5,72 mmol), 2-mercaptoacetato de metilo (0,77 ml, 8,6 mmol), y K_2CO_3 (2,37g, 17,2 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y a continuación se vertió en 500 ml de agua helada. Se añadió HCl ac. (1M) para ajustar hasta pH 5. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con H_2O (3x100 ml), y se secó a presión reducida para dar 6-metoxi-5-nitrobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo, que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM ($C_{11}H_{10}NO_5S$) (ES, m/z): 268 $[M+H]^+$.

Etapa 3: ácido 6-metoxi-5-nitrobenzo[b]tiofen-2-carboxílico



15 A una suspensión de 6-metoxi-5-nitrobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (1,50g, 5,61 mmol) en H_2O (10 ml), THF (10 ml), y MeOH (10 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (0,707g, 16,8 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante 5 h y a continuación se enfrió hasta TA. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con 20 ml de H_2O , y la mezcla se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de HCl ac. (1M) hasta pH 5. El precipitado se recogió por filtración y a continuación se lavó con H_2O (3x10 ml). El sólido resultante se secó a presión reducida para dar 6-metoxi-5-nitrobenzo[b]tiofen-2-carboxílico, que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM ($C_{10}H_8NO_5S$) (ES, m/z): 254 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 13,93-13,26 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).

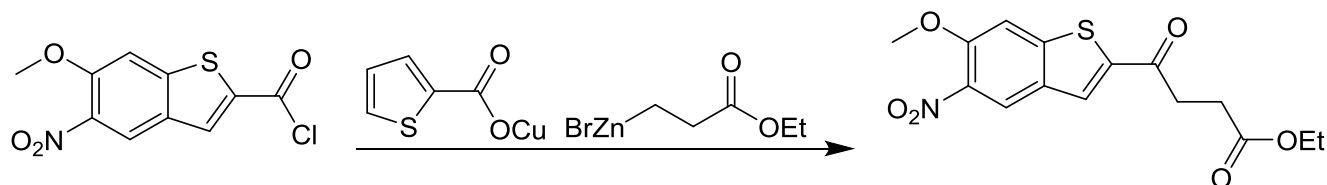
Etapa 4: cloruro de 6-metoxi-5-nitrobenzo[b]tiofen-2-carbonilo



25 A una solución agitada de ácido 6-metoxi-5-nitrobenzo[b]tiofen-2-carboxílico (400 mg, 1,58 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió $(COCl)_2$ (1,20g, 9,48 mmol) gota a

gota a 0 °C. La mezcla se calentó a 75 °C durante 15 h y a continuación se enfrió hasta TA. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el cloruro de 6-metoxi-5-nitrobenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo bruto, que estuvo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas 5: 4-(6-metoxi-5-nitrobenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo



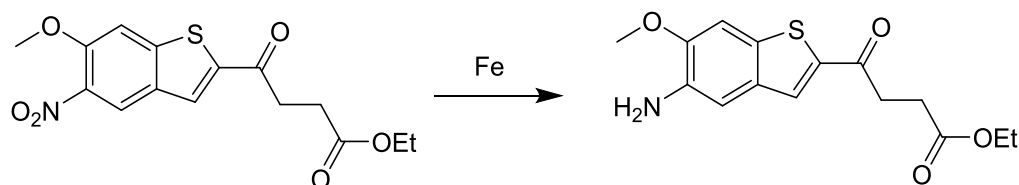
Una solución de bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (17,7 ml, 0,5M en THF, 8,83 mmol) se añadió a un matraz secado en horno que contiene ((tiofen-2-carbonil)oxi)cobre (1,69g, 8,83 mmol) en una atmósfera de Ar a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C en atmósfera de Ar. Una solución desgasificada de Ar de cloruro de 6-metoxi-5-nitrobenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo (800 mg, 2,94 mmol) en THF (10 ml) se añadió a continuación a la mezcla de reacción a 0 °C; la suspensión resultante se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 8 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 0 °C y se desactivó con solución sat. ac. de NH₄Cl (30 ml). La mezcla se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera adicional (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO₂, DCM in PE) para dar 4-(6-metoxi-5-nitrobenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM (C₁₅H₁₆NO₆S) (ES, m/z): 338 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ = 8,36 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (t, *J* = 6,6Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,5Hz, 2H), 1,33-1,27 (m, 3H).

10

15

20

Etapas 6: 4-(5-amino-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

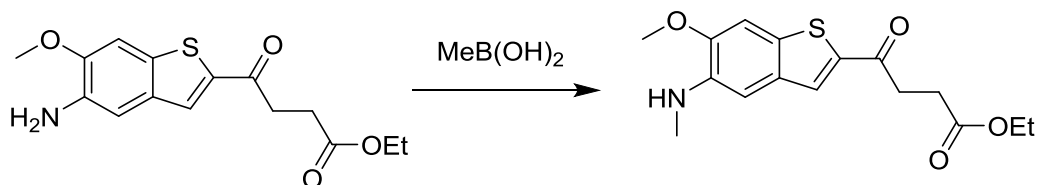


A una solución de 4-(6-metoxi-5-nitrobenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (140 mg, 0,415 mmol) en EtOH (2 ml), THF (2 ml), y H₂O (2 ml) se le añadió Fe (116 mg, 2,08 mmol) y NH₄Cl (222 mg, 4,15 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 h, se enfrió hasta TA, y se filtró. Se añadió H₂O (10 ml) al filtrado, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre

25

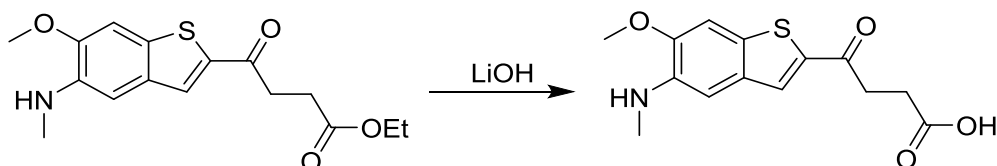
MgSO₄, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(5-amino-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (C₁₅H₁₈NO₄S) (ES, *m/z*): 308 [M+H]⁺.

Etapa 7: 4-(6-metoxi-5-(metilamino)benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

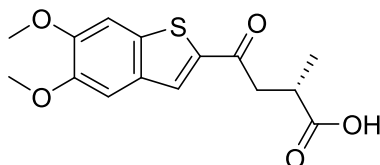
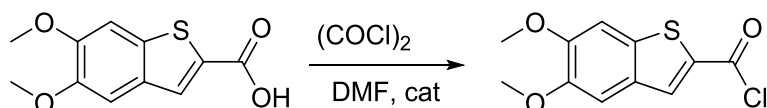


A una solución agitada de 4-(5-amino-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (55 mg, 0,18 mmol), MeB(OH)₂ (16,1 mg, 0,268 mmol), y pi (56,6 mg, 0,716 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadió diacetoxicobre (48,8 mg, 0,268 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta TA. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc (5,0 ml) y salmuera (5,0 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera adicional (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 4-(6-metoxi-5-(metilamino)benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (C₁₆H₂₀NO₄S) (ES, *m/z*): 322 [M+H]⁺.

Etapa 8: ácido 4-(6-metoxi-5-(metilamino)benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

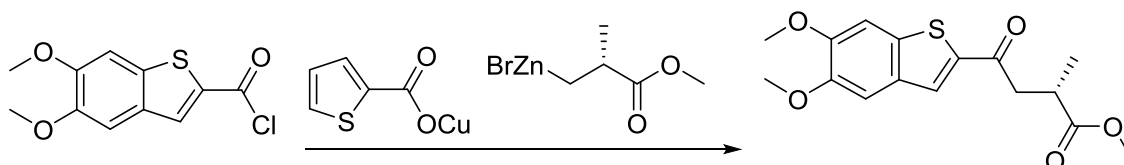


A una suspensión de 4-(6-metoxi-5-(metilamino)benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (30 mg, 0,093 mmol) en MeOH (0,5 ml), THF (0,5 ml), y H₂O (0,5 ml) se le añadió LiOH (44,7 mg, 1,87 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50 °C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, y el residuo se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para dar ácido 4-(6-metoxi-5-(metilamino)benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₄H₁₆NO₄S) (ES, *m/z*): 294 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, MeOH-*d*₄): δ 8,07 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,73 (t, *J* = 6,4Hz, 2H).

Ejemplo 11: ácido (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico**Etapas 1: cloruro de 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo**

5 A una solución en agitación de ácido 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico de la preparación 3 (5,0g, 21 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C bajo Ar se le añadió (COCl)₂ (5,5ml, 63 mmol) seguido de DMF (0,1ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el cloruro de 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo

10 resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ¹H (600MHz, CH₃CN-d₃): δ 8,25 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapas 2: (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo

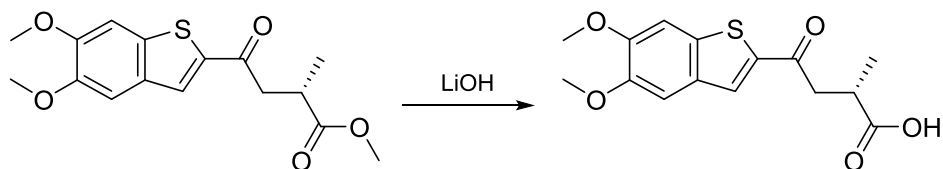
15 A un matraz de fondo redondo purgado con Ar secado en horno que contiene tiofen-2-carboxilato de cobre (I) (797 mg, 4,2 mmol) a 0 °C se le añadió bromuro de (R)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) (7,8 ml, 0,5M en THF, 3,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Una suspensión de cloruro de 5,6-

20 dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil (777 mg, 3,0 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución sat. ac. NH₄Cl (15 ml), seguido de DCM (30 ml). Los precipitados se retiraron por filtración antes de la extracción. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x30 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ((25 % EtOH in EtOAc) en Hex) para proporcionar (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-

25 il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo. CLEM (C₁₆H₁₉O₅S) (ES, m/z): 323 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, CHCl₃-d): δ 7,89 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,48

(dd, $J = 16,9, 7,6\text{Hz}$, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,05 (dd, $J = 16,9, 6,0\text{Hz}$, 1H), 1,31 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

Etapas 3: ácido (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



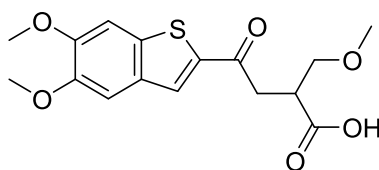
- 5 A una solución de (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo (200 mg, 0,62 mmol) en H₂O (1,2 ml) y THF (5 ml) se le añadió LiOH (59 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se ajustó hasta ~pH 2 usando HCl 1M ac. adicional. Se añadió DCM (15 ml) a la mezcla de reacción, y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo
- 10 resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ((25 % EtOH en EtOAc) en Hex) para proporcionar ácido (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₅H₁₇O₅S) (ES, m/z): 309 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,06 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (dd, $J = 17,1, 8,3\text{Hz}$, 1H), 3,08 (dd, $J = 17,2, 5,3\text{Hz}$, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H).
- 15 Los ejemplos 12 a 16, como se muestra en la tabla 2 a continuación, se prepararon o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos análogos a los expuestos en el ejemplo 11 anterior usando los materiales de partida apropiados, describir como preparaciones u obtenerse a partir de fuentes comerciales.

Tabla 2

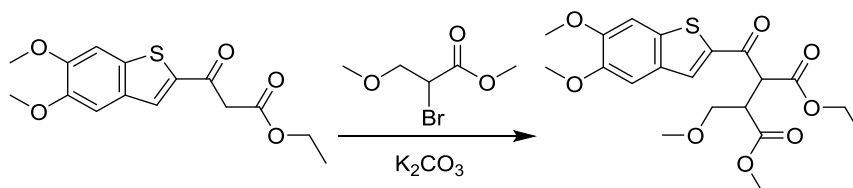
Ej.	Estructura	Nombre	Masa [M+H] ⁺
12		4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de terc-butilo	295 [M – C ₄ H ₈]
13		Ácido (S)-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	327
14		Ácido 4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico	313

Ej.	Estructura	Nombre	Masa [M+H] ⁺
15		Ácido (S)-4-(6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	357, 359
16		Ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico	295

Ejemplo 17: Ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-(metoximetil)-4-oxobutanoico



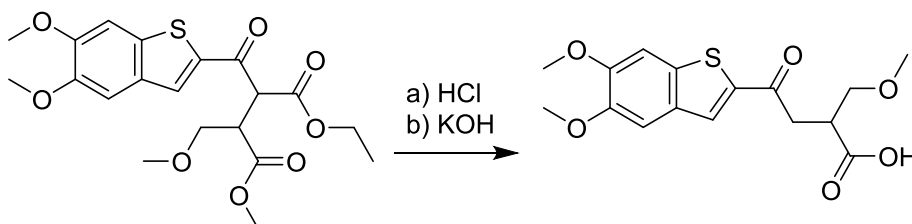
Etapas 1: 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-(metoximetil)succinato de 1-etil-4-metilo



5 A una solución en agitación de 3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tien-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (SPECS, 231 mg, 0,75 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió 2-bromo-3-metoxipropanoato de metilo (125 µl, 0,93 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (3 ml) y DCM (6ml). Las

10 fases se separaron, y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (3x6,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se secó durante la noche *in vacuo*. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ((25 % EtOH en EtOAc) en Hex) para dar 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-(metoximetil)succinato de 1-etil-4-metilo, que se usó sin purificación adicional. CLEM (C₂₀H₂₅O₈S) (ES, m/z): 425 [M+H]⁺.

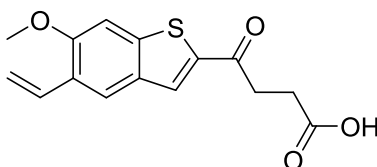
15 Etapas 2: ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-(metoximetil)-4-oxobutanoico



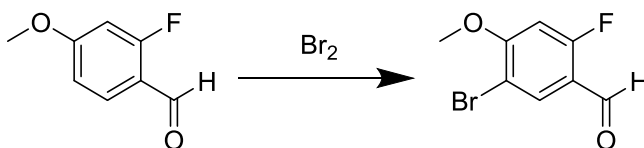
A una solución en agitación de 2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-(metoximetil)succinato de 1-etil-4-metilo (200 mg, 0,5 mmol) en EtOH (3ml) se le añadió

solución de HCl ac. (490µl, 6M, 2,9 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C en un vial de microondas sellado durante 2 h. Después del enfriamiento, se añadió solución ac. de KOH (490 µl, 10M, 4,9 mmol) a la mezcla de reacción en agitación, y la mezcla de reacción se volvió a calentar a 100 °C durante 1 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta ~2 con solución de HCl ac. (1M) como se indicaba en las tiras de prueba de pH. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar EtOH, a continuación se diluyó con DCM (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice ((25 % EtOH en EtOAc) en Hex. Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-(metoximetil)-4-oxobutanoico. La mezcla racémica se resolvió por Chiral-SFC (CHIRACEL OJ-H (250 mm*21 mm), 25 % MeOH (+0,25 % DMEA) en CO₂), proporcionando dos compuestos con tiempos de retención de 3,12 min y 3,96 min. La concentración del primer pico de elución proporcionó el producto. CLEM (C₁₆H₁₉O₆S) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600MHz, DMSO-d₆): δ 12,32 (1H, s.a.), 8,18 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,58-3,51 (2H, m), 3,46-3,40 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,09-3,07 (2H, m).

Ejemplo 18: ácido 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico



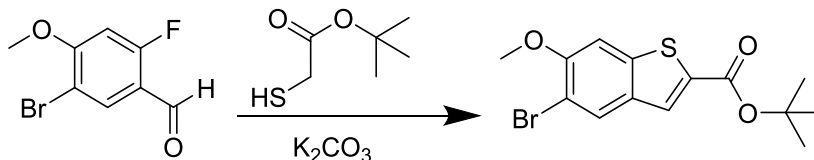
Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído



Se añadió 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (9,0g, 58 mmol) lentamente (en porciones) a una solución de Br₂ (6,0 ml, 120 mmol) en MeOH (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una solución de NaHSO₃ (24,3g, 234 mmol) en H₂O (300 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a continuación durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con H₂O adicional (3x25 ml). El filtrado se secó a continuación a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído. El producto se usó sin purificación. RMN de ¹H

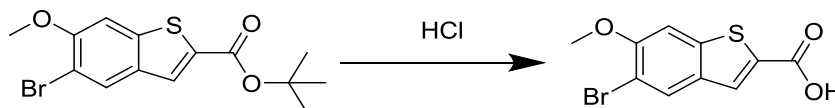
(500MHz, DMSO- d_6): δ 10,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,26 (d, J = 13,0Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Etapa 2: 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de terc-butilo



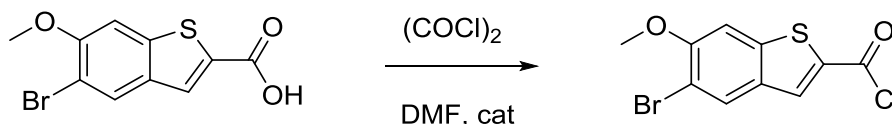
5 Se añadió K_2CO_3 (19,0g, 137 mmol) lentamente (en porciones) a una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (10,7g, 45,8 mmol) y 2-mercaptoacetato de *terc*-butilo (6,65 ml, 45,8 mmol) en DMF (50 ml) a 20 °C en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta t.a. y se diluyó con Et_2O (1000 ml). La mezcla se lavó a continuación con H_2O (500 ml, a
10 continuación 2x250 ml), y las capas acuosas combinadas se extrajeron con Et_2O (2x200 ml). Las capas orgánicas se combinaron a continuación y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se usó sin purificación. RMN de 1H (500MHz, DMSO- d_6): δ 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,55
15 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico



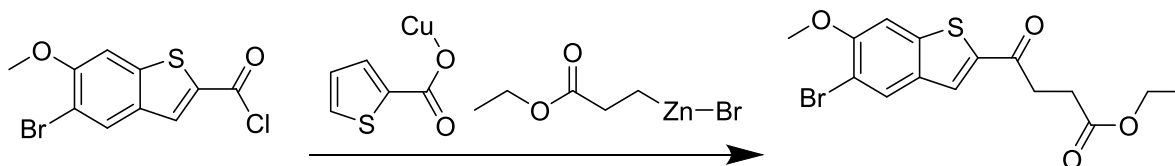
Se añadió HCl (56 ml, 4,0M en 1,4-dioxano, 230 mmol) a una solución de 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de *terc*-butilo (15,5g, 45,0 mmol) en DCM
20 (200 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó a continuación por la adición gota a gota de Hex (500 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2 h adicionales después de la adición a TA. La mezcla de reacción se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con Hex (2x50 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico, que se usó sin purificación. RMN de 1H
25 (500MHz, DMSO- d_6): δ 13,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 4: cloruro de 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo



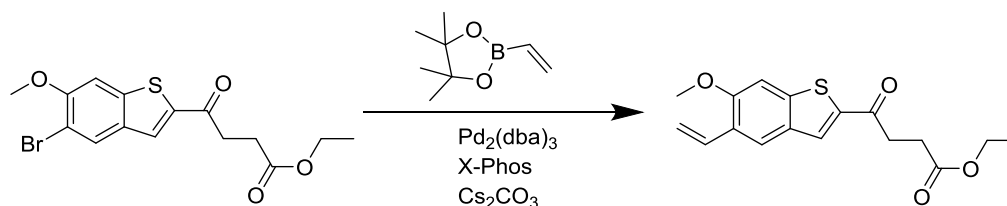
Se añadió DMF (0,049 ml, 0,63 mmol) lentamente (gota a gota) a una solución de ácido 5-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (6,0g, 21 mmol) y (COCl)₂ (5,5 ml, 63 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación se dejó que se calentara hasta t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 18h a TA. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida para proporcionar cloruro de 5-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo. El producto se usó sin purificación.

Etapa 5: 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

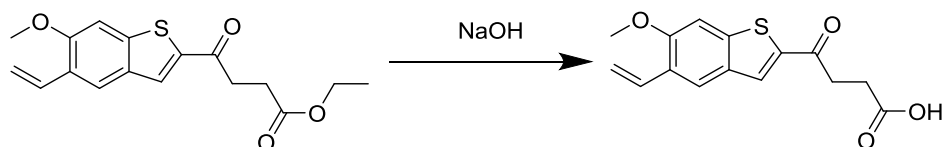


Una solución de bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (13,8 ml, 0,50M en THF, 6,9 mmol) se añadió a un matraz secado en el horno que contiene ((tiofen-2-carbonil)oxi)cobre (1,31g, 6,87 mmol) en una atmósfera de Ar a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C en atmósfera de Ar. Una solución desgasificada de Ar de cloruro de 5-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo (1,52g, 4,98 mmol) en THF (25,0 ml) se añadió a continuación por medio de cánula a la mezcla de reacción a 0 °C; la suspensión resultante se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con NH₄Cl sat. ac. (50 ml). La mezcla se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 10 min adicionales. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc (500 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera adicional (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en DCM) para proporcionar 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM (C₁₅H₁₆BrO₄S) (ES, m/z): 371, 373 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 3H).

Etapa 6: 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

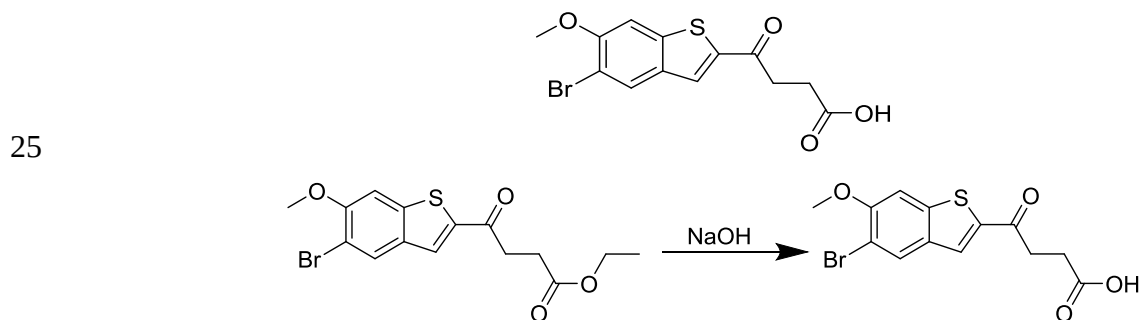


A una mezcla desgasificada de Ar de 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (100 mg, 0,269 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (50 mg, 0,32 mmol), Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,013 mmol), X-phos (13 mg, 0,027 mmol), y Cs₂CO₃ (263 mg, 0,808 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (0,3 ml) a TA mientras se
 5 desgasificaba con Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min mientras se desgasificaba con Ar (rociado en subsuperficie), después de esto la mezcla se calentó hasta 90 °C en atmósfera de Ar durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta t.a. y se diluyó con EtOAc (20 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una frita que contiene MgSO₄. La
 10 capa orgánica (filtrado) se concentró a presión reducida. El residuo de producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en DCM) para proporcionar 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM (C₁₇H₁₉O₄S) (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.
Etapas 7: ácido 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico



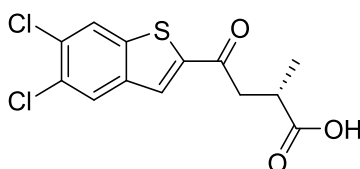
Una solución ac. NaOH (0,33 ml, 1,0M, 0,33 mmol) se añadió a una solución de
 15 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (21 mg, 0,066 mmol) en MeOH (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución de HCl ac. (0,33 ml, 1,0M, 0,33 mmol) y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo de producto bruto se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM
 20 (C₁₅H₁₅O₄S) (ES, m/z): 291 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,21 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 17,5, 11,5Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 17,5Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,5Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H).

Ejemplo 19: ácido 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

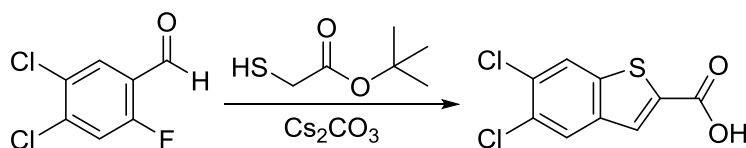


Una solución ac. de NaOH (0,54 ml, 1,0M, 0,54 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo del ejemplo 17, etapa 5 (40 mg, 0,11 mmol) en MeOH (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución de HCl ac. (0,54 ml, 1,0M, 0,54 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por prep- HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₃H₁₂BrO₄S) (ES, m/z): 343, 345 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,23 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H).

Ejemplo 20: ácido 4-((S)-4-(5,6-diclorobenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

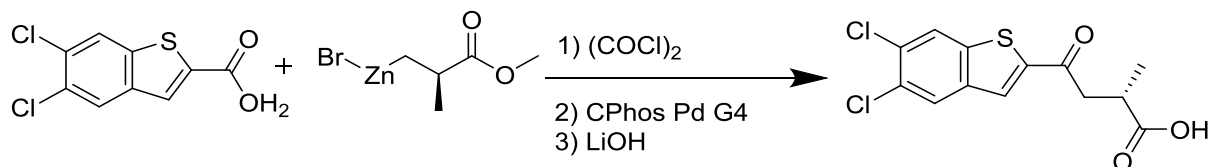


Etapa 1: ácido 5,6-diclorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico



A una solución de 4,5-dicloro-2-fluorobenzaldehído (V-Pharma, 386 mg, 2,00 mmol), 2-mercaptoacetato de *terc*-butilo (356 mg, 2,40 mmol) y tolueno (5ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,30g, 4,00 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación, y el filtrado se lavó con tolueno (5 ml). Se añadió TFA (10 ml) a continuación al filtrado, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno y hexanos, y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 5,6-diclorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico. CLEM (C₉H₃Cl₂O₂S) (ES, m/z): 245 [M-H]⁻.

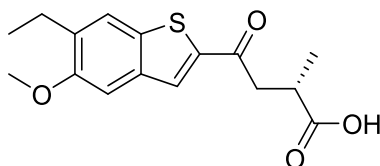
Etapa 2: ácido (S)-4-(5,6-Diclorobenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



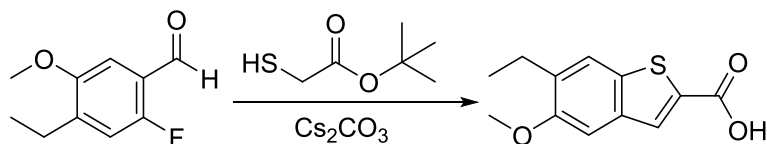
A una mezcla de ácido 5,6-diclorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico (0,049g, 0,20 mmol) y DCM (2ml) se le añadió DMF (4 ul, 0,055 mmol). Se añadió (COCl)₂ (0,175ml, 2,00 mmol) a continuación, y la reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró a

presión reducida. El residuo se redisolvió en THF (2,0ml), se añadió CPhos Pd G4 de la preparación 1 (0,033g, 0,040 mmol), y la mezcla se agitó mientras se añadía bromuro de (*R*)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) (0,40 ml, 0,5M en THF, 0,20 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó durante 2 h, y a continuación se añadieron LiOH (0,048g, 2,0 mmol), H₂O (1 ml), y MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h, y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido (*S*)-4-(5,6-diclorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₃H₁₁Cl₂O₃S) (ES, m/z): 317 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (s, 1 H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 3,38 (dd, *J* = 17,4, 8,5Hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 17,6, 5,0Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 21: ácido (*S*)-4-(6-etil-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

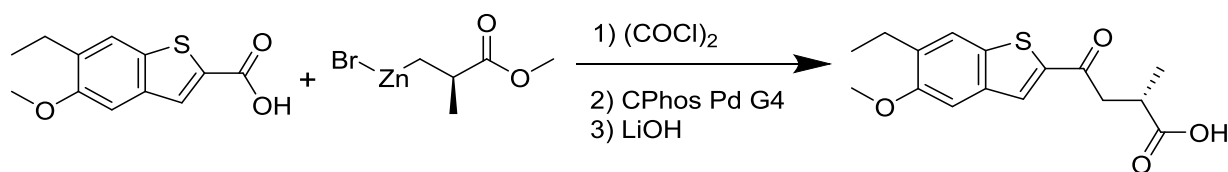


Etapla 1: ácido 6-etil-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico



A una solución agitada de 4-etil-2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (Biogene Organics, 364 mg, 2,00 mmol), 2-mercaptoacetato de *terc*-butilo (356 mg, 2,40 mmol), y tolueno (5ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,30g, 4,00 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación, y el filtrado se lavó con tolueno (5 ml). Se añadió TFA (10 ml) a continuación al filtrado, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno y Hex, y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 6-etil-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico. CLEM (C₁₂H₁₁O₃S) (ES, m/z): 236 [M-H]⁻.

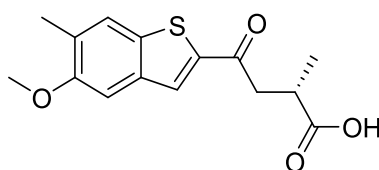
Etapla 2: ácido (*S*)-4-(6-etil-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



A una mezcla de ácido 6-etil-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (0,047g, 0,20 mmol), y DCM (2ml) se le añadió DMF (4 ul, 0,055 mmol). Se añadió (COCl)₂ (0,175ml,

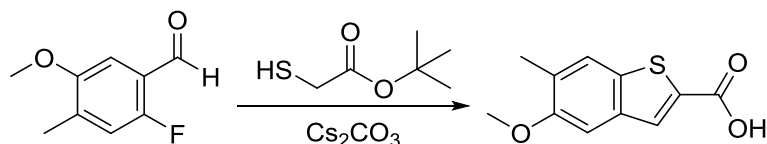
2,00 mmol) a continuación, y la reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se redisolvió en THF (2,0ml), se añadió CPhos Pd G4 de la preparación 1 (0,033g, 0,040 mmol), y la mezcla se agitó mientras se añadía bromuro de (R)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) (0,40ml, 0,5M en THF, 0,20 mmol) todo de una vez. La
 5 reacción se agitó durante 2 h, y a continuación se añadieron LiOH (48 mg, 2,0 mmol), H₂O (1 ml), y MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h, y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por medio de prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido (S)-4-(6-etil-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₆H₁₉O₄S) (ES, m/z): 307 [M+H]⁺.
 10 RMN de ¹H (600MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (dd, *J* = 17,4, 8,5Hz, 1H), 3,07 (dd, *J* = 17,4, 5,1Hz, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,65 (q, *J* = 7,5Hz, 2H), 1,16-1,14 (m, 6H).

Ejemplo 22: ácido (S)-4-(5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



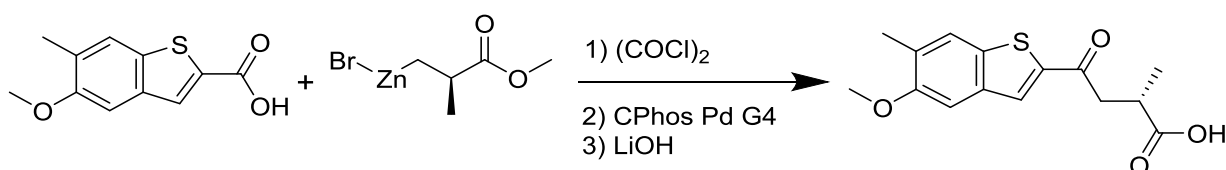
15

Etapas 1: ácido 5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxílico



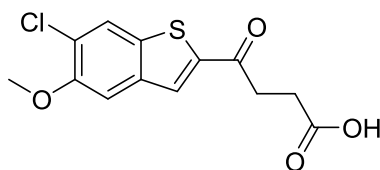
A una solución agitada de 2-fluoro-5-metoxi-4-metilbenzaldehído (Biogene Organics, 336 mg, 2,00 mmol), 2-mercaptoacetato de *terc*-butilo (356 mg, 2,40 mmol) y tolueno (5ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,30g, 4,00 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La
 20 mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con tolueno (5 ml). Se añadió TFA (10 ml) a continuación al filtrado, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno y Hex, y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxílico. CLEM (C₁₁H₉O₃S) (ES, m/z): 221 [M-H]⁻.

Etapas 2: ácido (S)-4-(5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

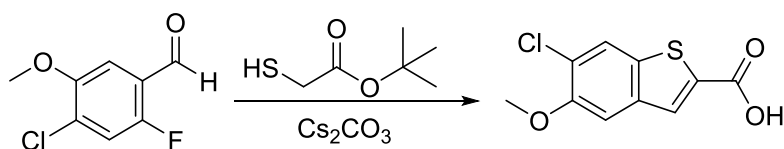


A una mezcla de ácido 5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (0,044g, 0,20 mmol) y DCM (2ml) se le añadió DMF (4 ul, 0,055 mmol). Se añadió (COCl)₂ (0,175ml, 2,00 mmol) a continuación, y la reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se redisolvió en THF (2,0ml), se añadió CPhos Pd G4 (0,033g, 0,040 mmol), y la mezcla se agitó mientras se añadía bromuro de (*R*)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) (0,40ml, 0,5M en THF, 0,20 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó durante 2 h, y a continuación se añadieron LiOH (48 mg, 2,0 mmol), H₂O (1 ml), y MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h, y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por medio de prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido (*S*)-4-(5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₅H₁₇O₄S) (ES, m/z): 293 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (dd, *J* = 17,4, 8,5Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 17,4, 5,2Hz, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 7,2Hz, 3H).

15 **Ejemplo 23: ácido 4-(6-cloro-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico**

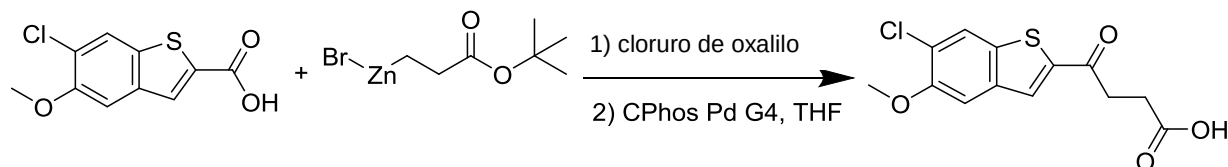


*Etapla 1: ácido 6-cloro-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico*



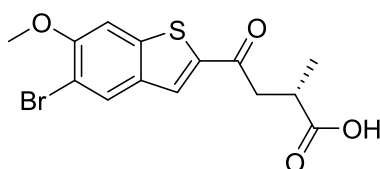
A una solución agitada de 4-cloro-2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (38 mg, 0,20 mmol), 2-mercaptoacetato de *terc*-butilo (54 mg, 0,30 mmol) y 1,4-dioxano (2ml) se le añadió Cs₂CO₃ (326 mg, 1,00 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación, se lavó con 1,4-dioxano (2 ml), y se concentró a presión reducida. El concentrado se suspendió en DCM (1 ml), y se añadió TFA (1 ml). A continuación, la reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar ácido 6-cloro-5-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico. CLEM (C₁₀H₆ClO₃S) (ES, m/z): 241 [M-H]⁻.

Etapla 2: ácido 4-(6-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

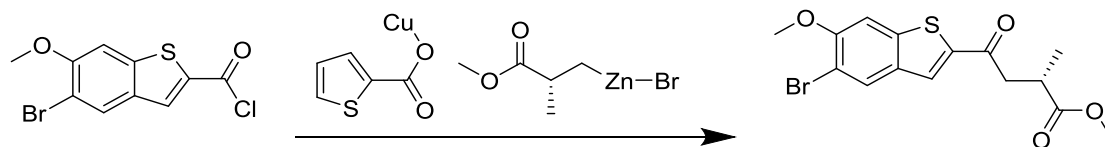


A una mezcla de ácido 6-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico (0,045g, 0,20 mmol) y DCM (2ml) se le añadió DMF (4 ul, 0,055 mmol). A continuación se añadió (COCl)₂ (0,175 ml, 2,00 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se redisolvió en THF (2,0ml), CPhos Pd G4 de la preparación 1 (0,033g, 0,040 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó mientras se añadía bromuro de 3-terc-butoxi-3-oxopropilcinc (0,40ml, 0,5M en THF, 0,20 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó durante 2 h, y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. A continuación, se añadieron DCM (1 ml) y TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h, y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por medio de prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido 4-(6-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₃H₁₂ClO₄S) (ES, m/z): 299 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600MHz, DMSO-d₆): δ 8,23 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,23 (t, J = 6,6Hz, 2 H), 2,52 (t, J = 6,4Hz, 2 H).

Ejemplo 24: ácido (S)-4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



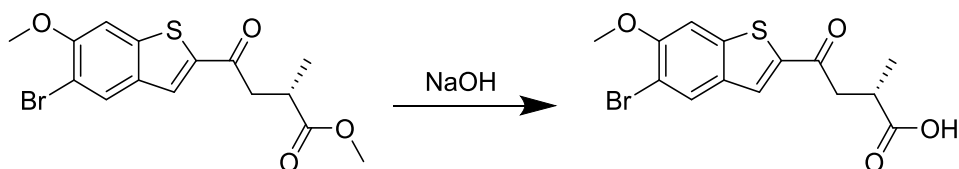
Etapla 1: (S)-4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo



Una solución de bromuro de (R)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) (57,7 ml, 0,50M) en THF (28,9 mmol) se añadió a un matraz secado en horno que contiene ((tiofen-2-carbonil)oxi)cobre (5,50g, 28,9 mmol) en una atmósfera de Ar a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C en atmósfera de Ar. Una solución desgasificada de Ar de cloruro de 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo del ejemplo 11, etapa 4 (6,39g, 20,9 mmol) en THF (100 ml) se añadió a continuación por medio de cánula a la mezcla de reacción a 0 °C. La

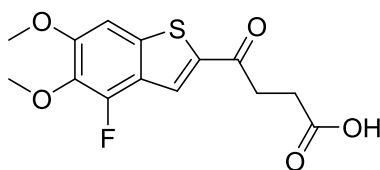
suspensión resultante se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió por medio de cánula a una mezcla en agitación de NH₄Cl sat. ac. (300 ml) y EtOAc (500 ml). La mezcla se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc (1000 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera adicional (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en DCM) para proporcionar (S)-4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo. CLEM (C₁₅H₁₆BrO₄S) (ES, m/z): 371, 373 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,27-8,24 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 7,0Hz, 3H).

Etapla 2: ácido (S)-4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

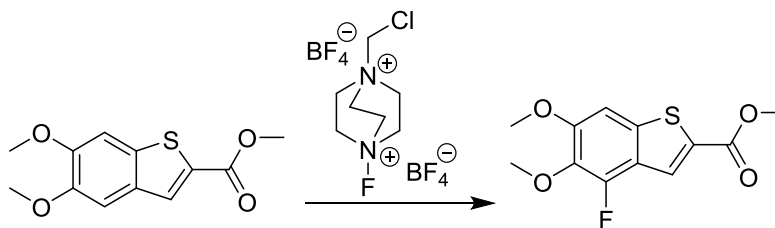


Una solución ac. de NaOH (0,61 ml, 1,0M, 0,61 mmol) se añadió a una solución de (S)-4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo (50 mg, 0,14 mmol) en THF (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución de HCl ac. (0,61 ml, 1,0M, 0,61 mmol). La mezcla se concentró a continuación a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto, que se purificó por prep- HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido (S)-4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₄H₁₄BrO₄S) (ES, m/z): 357, 359 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,22 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 7,5Hz, 3H).

Ejemplo 25: ácido 4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

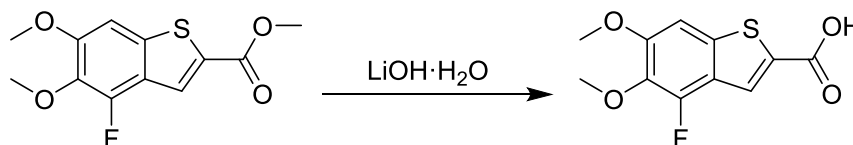


Etapa 1: 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo



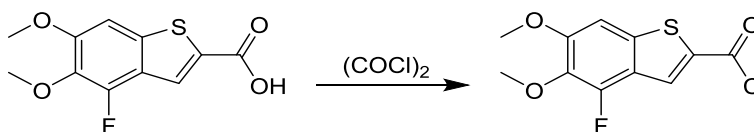
Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (SELECTFLUOR™, 77 mg, 0,22 mmol) a una mezcla de 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo de la preparación 2 (50 mg, 0,20 mmol) en ACN (1ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta t.a., se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO₂, EtOAc in PE) para dar 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo. CLEM (C₁₂H₁₂FO₄S) (ES, m/z): 293 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico



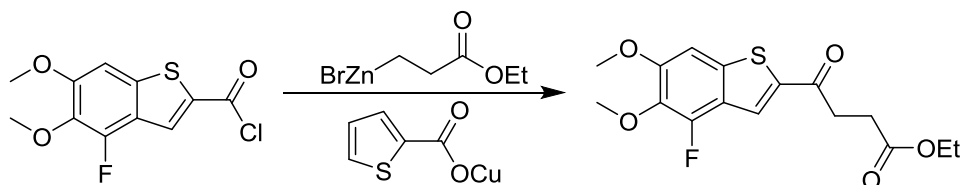
Se añadió LiOH·H₂O (71,4 mg, 1,70 mmol) en porciones a una mezcla de 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (46 mg, 0,170 mmol) en THF (3ml), MeOH (1ml), y H₂O (1ml) a TA. A continuación, la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se ajustó hasta pH=5 con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para dar ácido 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico. CLEM (C₁₁H₉FO₄S) (ES, m/z): 257 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

Etapa 3: cloruro de 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo



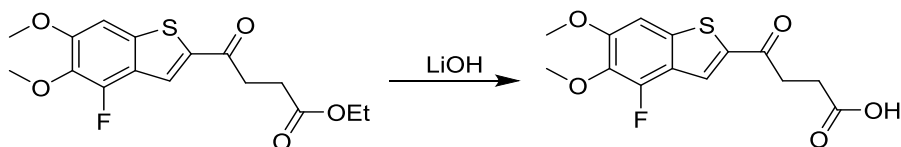
A una solución agitada de ácido 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (153 mg, 0,60 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió (COCl)₂ (0,21 ml, 2,40 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a TA durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar cloruro de 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo, que se usó sin purificación adicional.

*Etapas 4: 4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo*



Una suspensión de tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (125 mg, 0,65 mmol) se roció con N₂ durante 5 min y a continuación se enfrió hasta 0 °C. Una solución de bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (17,7 ml, 0,5M en THF, 8,83 mmol) se añadió bajo atmósfera de N₂ a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Una solución rociada de N₂ de cloruro de 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo (130 mg, 0,47 mmol) en THF (3 ml) se añadió a continuación a la mezcla de reacción a 0 °C. La suspensión resultante se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 8 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl sat. ac. (20 ml) con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para dar 4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM (C₁₆H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 341 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 0,7Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 1,0Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,2Hz, 2H), 4,05-3,97 (m, 6H), 3,36 (t, *J* = 6,7Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,7Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2Hz, 3H).

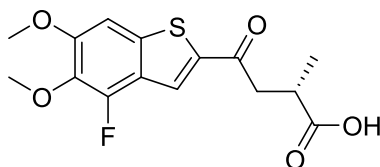
*Etapas 5: ácido 4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico*



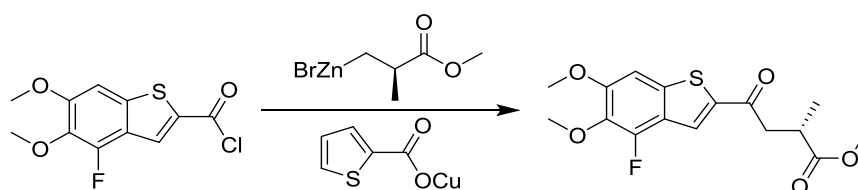
A una solución de 4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (124 mg, 0,36 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (1,5 ml) se le añadió LiOH 1N ac. (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, y a continuación se añadió HCl 1N ac. (1,5 ml, 1,5 mmol). El precipitado resultante se recogió por filtración con succión y se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido 4-(4-fluoro-5,6-

dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM ($C_{14}H_{14}FO_5S$) (ES, m/z): 313 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 0,7Hz$, 1H), 7,59 (d, $J = 1,2Hz$, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 2H).

5 **Ejemplo 26: ácido (S)-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico**

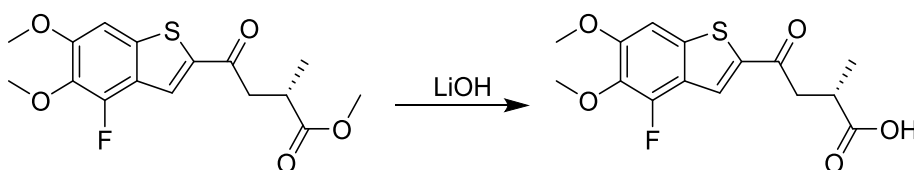


Etapas 1: (S)-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo



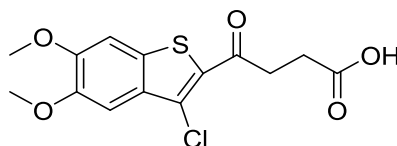
Una suspensión de tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (125 mg, 0,65 mmol) se roció con N_2 durante 5 min y a continuación se enfrió hasta 0 °C. Una solución de bromuro de (R)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) (1,21 ml, 0,5M en THF, 0,606 mmol) se añadió bajo una atmósfera de N_2 , y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Una solución rociada de N_2 de cloruro de 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonilo del ejemplo 25, etapa 3 (130 mg, 0,47 mmol) en THF (3 ml) se añadió a continuación, y la suspensión resultante se dejó que se calentara hasta t.a. y se agitó durante 8 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl sat. ac. (20 ml) con agitación y a continuación se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para dar (S)-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo. CLEM ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, $J = 0,7Hz$, 1H), 7,09 (t, $J = 1,0Hz$, 1H), 4,04-3,95 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (dd, $J = 17,0, 7,9Hz$, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 17,0, 5,7Hz$, 1H), 1,32 (d, $J = 7,2Hz$, 3H).

Etapas 2: ácido (S)-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

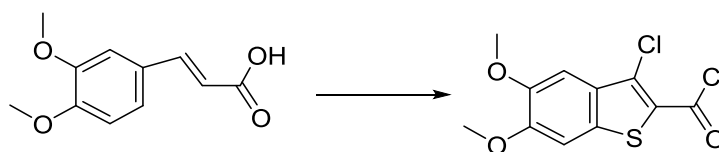


A una solución de (S)-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato metilo (90 mg, 0,26 mmol) en MeOH (1,5 ml), y THF (1,5 ml) se le añadió LiOH 1N ac. (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, y a continuación se añadió HCl 1N ac. (1,5 ml, 1,5 mmol). El precipitado resultante se recogió por filtración con succión y se purificó por prep-HPLC (ACN/H₂O con 0,1 % TFA) para proporcionar ácido (S)-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₅H₁₆FO₅S) (ES, m/z): 327 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,33 (d, J = 0,7Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,1Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 17,6, 8,7Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 17,6, 5,0Hz, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 1,19 (d, J = 7,3Hz, 3H).

Ejemplo 27: Ácido 4-(3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

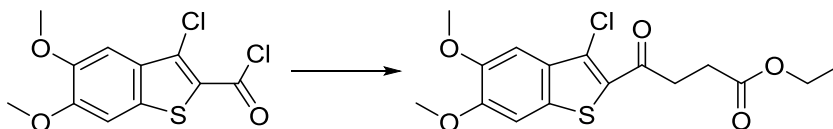


Etapas 1: Cloruro de 3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo



A una mezcla de reacción de ácido (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico (5,7 g, 27 mmol) en clorobenceno (40 ml) se añadió lentamente SOCl₂ (9,0 ml, 120 mmol). Después de 30 min a t.a., se añadió lentamente pi (0,58 ml, 7,1 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Tras el enfriamiento a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: 4-(3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

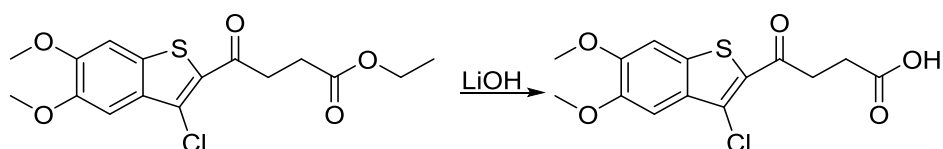


A un matraz de fondo redondo secado en horno se añadió Cu-Cl (510 mg, 5,2 mmol). El matraz de reacción se purgó con Ar. Se añadió a t.a. bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (0,5 M en THF, 12 ml, 6,2 mmol). Después de 30 min a t.a., se añadió una mezcla de cloruro de 3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo (1,5 g, 5,2 mmol) en THF (10 ml). Después de 30 min, la mezcla se desactivó con NH₄Cl sat. (6,0 ml) y se diluyó con

EtOAc. La capa orgánica se separó y, a continuación, se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 4-(3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo.

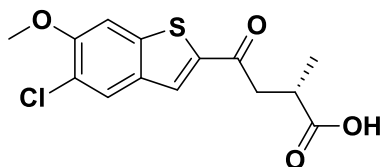
CLEM ($C_{16}H_{18}ClO_5S$) (ES, m/z): 357 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, acetona- d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas 3: Ácido 4-(3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

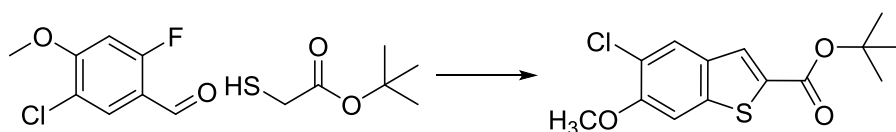


Se dejó agitar una mezcla de 4-(3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (58 mg, 0,16 mmol) y LiOH (23 mg, 0,98 mmol) en THF (1,5 ml), H_2O (0,40 ml) y MeOH (1,0 ml) a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se ajustó a un pH entre 3 y 4 con HCl (1,0 N en H_2O) y, a continuación, se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó, y, a continuación, la capa de H_2O se reextrajo con DCM (2X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC prep (ACN/ H_2O en TFA al 0,1 %). Las fracciones líquidas que contenían producto puro se combinaron y, a continuación, se liofilizaron con un liofilizador para proporcionar ácido 4-(3-cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM ($C_{14}H_{14}ClO_5S$) (ES, m/z): 329 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 28: Ácido (S)-4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



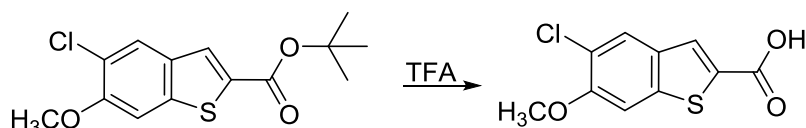
Etapas 1: 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 5-cloro-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (0,055 g, 0,3 mmol), CS_2CO_3 (0,49 g, 1,5 mmol), y dioxano (1,5 ml) se añadió 2-mercaptoacetato de terc-butilo (0,053 g, 0,36 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Después de 6 h, se dejó que la

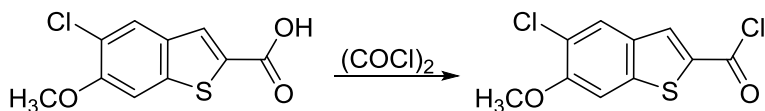
mezcla enfriara a t.a. y, a continuación, se diluyó con dioxano (2,0 ml). Se añadió isocianato unido a poliestireno macroporoso (1,59 mmol/g-0,50 g), y la reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla se filtró, se lavó con dioxano y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla bruta que contenía 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de terc-butilo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicionales.

Etapas 2: Ácido 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico



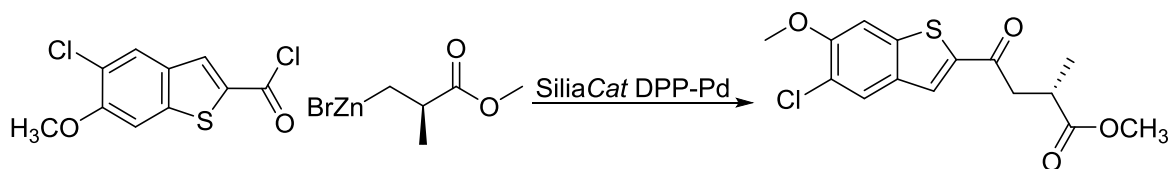
Al residuo bruto que contenía 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de terc-butilo se añadió DCM (1,0 ml) y TFA (1,0 ml). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con Hex (2,0 ml) y, a continuación, se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico que se llevó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicionales.

Etapas 3: Cloruro de 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo



Al residuo bruto que contenía ácido 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico se añadió una mezcla de DMF en DCM (DMF 0,05 M en DCM, 1,5 ml). Se añadió lentamente (COCl)₂ (0,13 ml, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción, y se dejó que la mezcla se agitara durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con Hex y, a continuación, se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicionales.

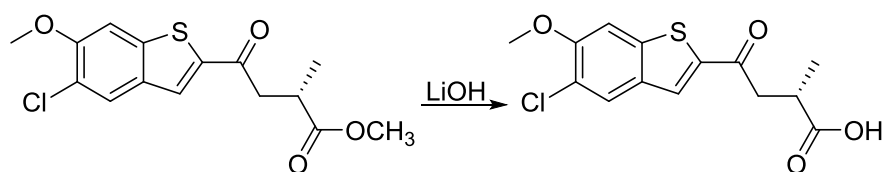
Etapas 4: (S)-4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo



Al residuo bruto que contenía cloruro de 5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo y bromuro de (R)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) (0,5 M en THF, 1,2 ml, 0,60 mmol) se añadió un catalizador de difenilfosfina-Pd(II) unido a una matriz de organosilicio ([O₃Si]_n(CH₂)_yDPP-Pd), disponible comercialmente como SILIACAT[®] DPP-Pd R390-100, de Silicycle, 0,25 mmol/g, 0,23 g, 0,060 mmol), y la reacción se agitó a t.a. durante 18 h. A

continuación, la mezcla se diluyó con THF (4 ml) y se añadió N,N-dietanolaminometilpoliestireno (1,6 mmol/ g, 0,50 g). Se dejó que la mezcla se agitara durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla se filtró, se lavaron los sólidos con THF (3,5 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicionales.

Etapas 5: Ácido (S)-4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



A la mezcla de reacción bruta que contenía (S)-4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo se añadió THF (1,0 ml), MeOH (0,30 ml) y LiOH ac. (1,0 M en H₂O, 1,0 ml, 1,0 mmol). Después de 3 h a t.a., la mezcla se desactivó con AcOH (0,20 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DMSO (1,5 ml), y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/H₂O TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido (S)-4-(5-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₄H₁₃ClO₄S) (ES, m/z): 313 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 17,2, 8,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 17,4, 5,0 Hz, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

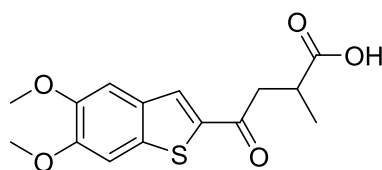
Los ejemplos 29 a 34, como se muestra en la tabla 3 a continuación, se prepararon o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos análogos a los expuestos en el ejemplo 28 anterior usando los materiales de partida apropiados, describir como preparaciones u obtenerse a partir de fuentes comerciales.

Tabla 3

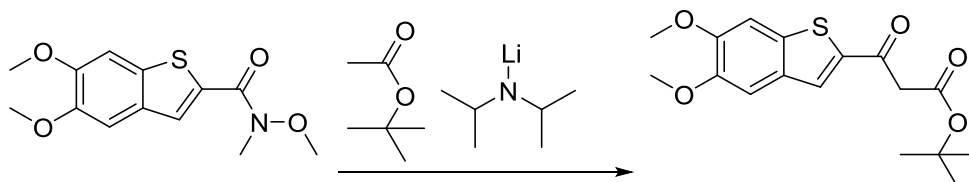
Ej.	Estructura	Nombre	Masa [M+H] ⁺
29		Ácido (S)-4-(6-bromo-5-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	341, 343
30		Ácido (S)-4-(5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	297

Ej.	Estructura	Nombre	Masa [M+H] ⁺
31		Ácido (S)-4-(5,6-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	337
32		Ácido (S)-4-(6-bromo-5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	361, 363
33		Ácido (S)-4-(5-cloro-6-etoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	327
34		Ácido (S)-4-(5-bromo-6-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	341, 343

Ejemplo 35: Ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



Etapas 1: 3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo



5

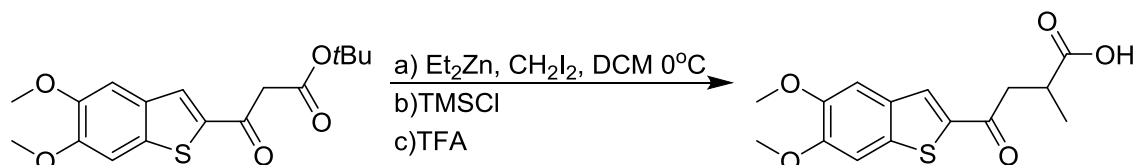
A un matraz que contenía THF (10 ml) a -78°C se añadió LDA (2,0 M en THF/heptano/benceno, 4,2 ml, 8,4 mmol). Se añadió gota a gota acetato de terc-butilo (1,1 ml, 8,3 mmol). Después de que se completara la adición, se dejó que la mezcla se agitara a -78°C durante 15 min. Se añadió gota a gota una mezcla de N,5,6-trimetoxi-N-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxamida (1,9 g, 6,9 mmol) en THF (15 ml). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla se agitara a -78°C durante 1 h. A continuación, se dejó que la mezcla se calentara a t.a. Después de calentar a t.a., la mezcla se enfrió a 5°C y, a continuación, se desactivó con HCl ac. (1 N) hasta pH=2. La mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se

10

lavaron con NaHCO_3 sat. ac. y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo.

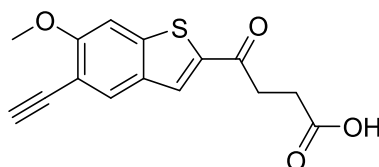
CLEM ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S} - \text{C}_4\text{H}_8$) (ES, m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Etapas 2: Ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

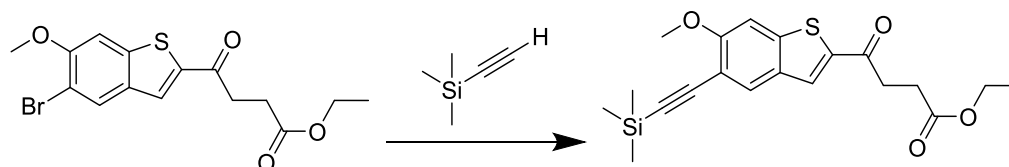


Se añadió Et_2Zn (1,0 M en Hex, 6,0 ml, 6,0 mmol) a DCM (20 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . A continuación, se añadió gota a gota CH_2I_2 (0,50 ml, 6,0 mmol). Después se dejó que la mezcla se agitara a 0 °C durante 10 min, se añadió 3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo (0,50 g, 1,5 mmol) seguido de TMSCl (20 μl , 0,15 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara a t.a. y, a continuación, se agitó durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. ac. y se extrajo con DCM (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se reconstituyó en DCM (30 ml), y se añadió TFA (0,50 ml, 6,0 mmol). Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 20 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC prep de fase inversa (ACN/ H_2O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$) (ES, m/z): 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (CD_3OD , 600 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (dd, $J = 17, 8$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 17, 5$ Hz, 1H), 3,02 (sexteto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

Ejemplo 36: Ácido 4-(5-etinil-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

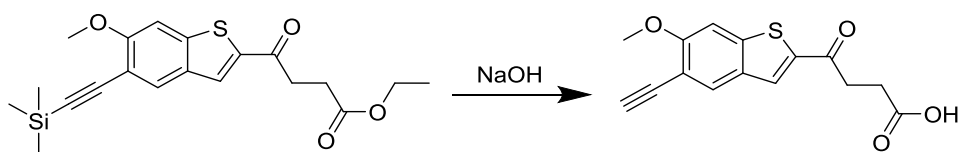


Etapas 1: 4-(6-metoxi-5-((trimetilsilil)etinil)benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo



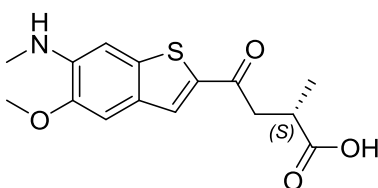
A una mezcla desgasificada de Ar de 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (100 mg, 0,269 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (78 mg, 0,067 mmol), y Cu-I (51 mg, 0,27 mmol) se añadió DMF (1,0 ml) seguido de trietilamina (0,188 ml, 1,35 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,192 l, 1,35 mmol) a t.a. mientras se desgasificaba con Ar. La mezcla se agitó durante 5 min mientras se desgasificaba con Ar (rociado en subsuperficie), tiempo después del que la mezcla se agitó bajo Ar a 20 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 4-(6-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM (C₂₀H₂₅O₄SSi) (ES, m/z): 389 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,34–3,30 (m, 2H), 2,68–2,64 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,24 (s, 9H).

Etapla 2: Ácido 4-(5-etinil-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

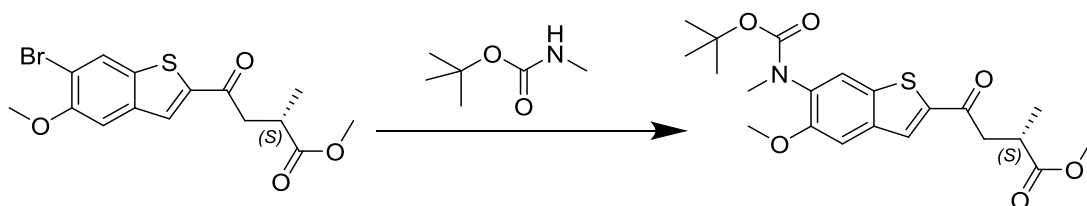


Se añadió NaOH (1,0 M en H₂O, 1,0 ml, 1,0 mmol) a una suspensión de 4-(6-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (61 mg, 0,16 mmol) en MeOH (5,0 ml). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se desactivó con HCl (37 % en H₂O, 0,083 ml, 1,0 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por HPLC prep (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido 4-(5-etinil-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₅H₁₃O₄S) (ES, m/z): 289 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,22 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,30–3,24 (m, 2H), 2,63–2,57 (m, 2H).

Ejemplo 37: Ácido (S)-4-(5-metoxi-6-(metilamino)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

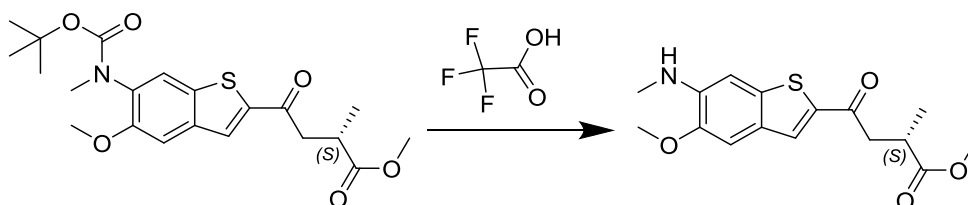


Etapa 1: 4-(6-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo



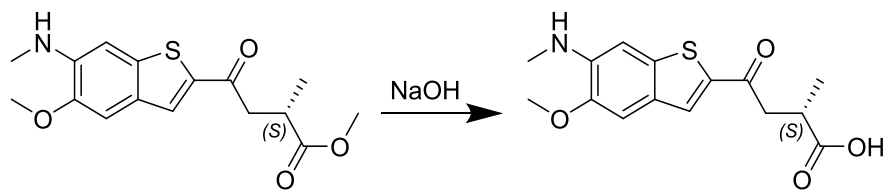
A una mezcla desgasificada de Ar de 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (40 mg, 0,11 mmol), metilcarbamato de terc-butilo (21 mg, 0,16 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg, 5 μmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS, 9 mg, 0,02 mmol), y Cs_2CO_3 (70 mg, 0,22 mmol) se añadió dioxano (0,50 ml) a t.a. mientras se desgasificaba con Ar. La mezcla se agitó durante 5 min mientras se desgasificaba con Ar (rociado en subsuperficie), tiempo después del que la mezcla se calentó a 95 °C bajo atmósfera de Ar durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (20 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una frita que contenía CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 4-(6-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo. CLEM ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$) (ES, m/z): 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 4-(5-metoxi-6-(metilamino)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo



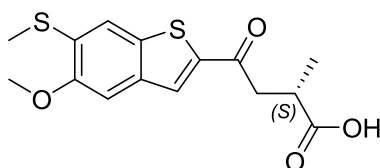
Se añadió TFA (0,34 ml, 4,4 mmol) a una mezcla de 4-(6-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (37 mg, 0,088 mmol) en DCM (2,0 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-metoxi-6-(metilamino)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo como residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se usó sin tratamiento o purificación en la etapa posterior. CLEM ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Ácido (S)-4-(5-metoxi-6-(metilamino)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

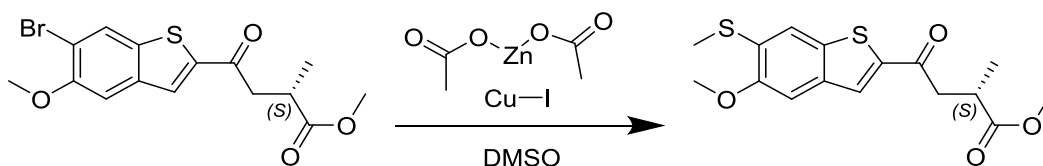


Se añadió NaOH (2,0 M en H₂O, 0,35 ml, 0,70 mmol) a una mezcla de 4-(5-metoxi-6-(metilamino)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (28 mg, 0,087 mmol) en DMSO (0,50 ml) y MeOH (2,0 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó con HCl (0,057 ml, 37 % en H₂O, 0,70 mmol) y, a continuación, se diluyó con DMSO adicional (1,0 ml). El residuo de producto bruto se purificó por HPLC prep de fase inversa (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido (S)-4-(5-metoxi-6-(metilamino)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₅H₁₈NO₄S) (ES, m/z): 308 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,07 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,34–3,29 (m, 1H), 3,04–2,96 (m, 1H), 2,90–2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 38: Ácido (S)-4-(5-metoxi-6-(metiltio)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

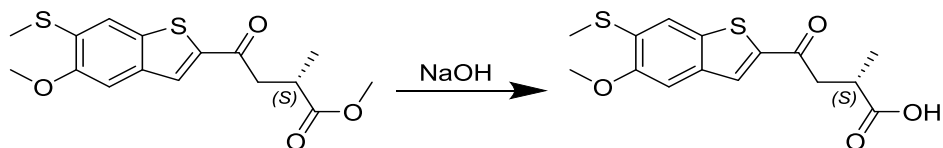


Etapa 1: 4-(5-metoxi-6-(metiltio)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo



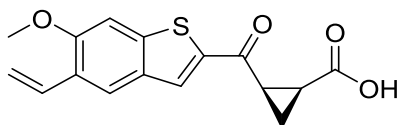
Se añadió DMSO (1,00 ml) a una mezcla de 4-(6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (95 mg, 0,26 mmol), Cu-I (12 mg, 0,064 mmol), y acetato de cinc (94 mg, 0,51 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 h bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (50 ml) y, a continuación, se filtró a través de CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por HPLC prep (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 4-(5-metoxi-6-(metiltio)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo. CLEM (C₁₆H₁₉O₄S₂) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺.

Etapa 2: Ácido (S)-4-(5-metoxi-6-(metiltio)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico

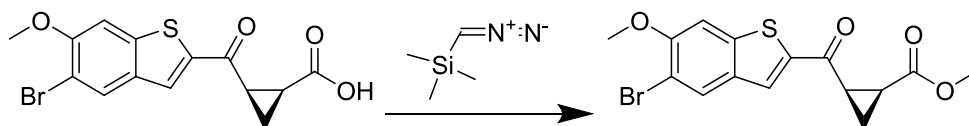


Se añadió NaOH (2,0 M en H₂O, 0,19 ml, 0,38 mmol) a una solución de 4-(5-metoxi-6-(metiltio)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (32 mg, 0,095 mmol) en DMSO (1,00 ml) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 15 min
 5 bajo N₂. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con HCl (0,035 ml, 37 % en H₂O, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se filtró y purificó por HPLC prep (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido (S)-4-(5-metoxi-6-(metiltio)benzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₅H₁₇O₄S₂) (ES, m/z): 325 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,23 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,45–3,37 (m, 1H), 3,13–3,07 (m, 1H),
 10 2,91–2,88 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 39: Ácido (1S,2R)-2-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico

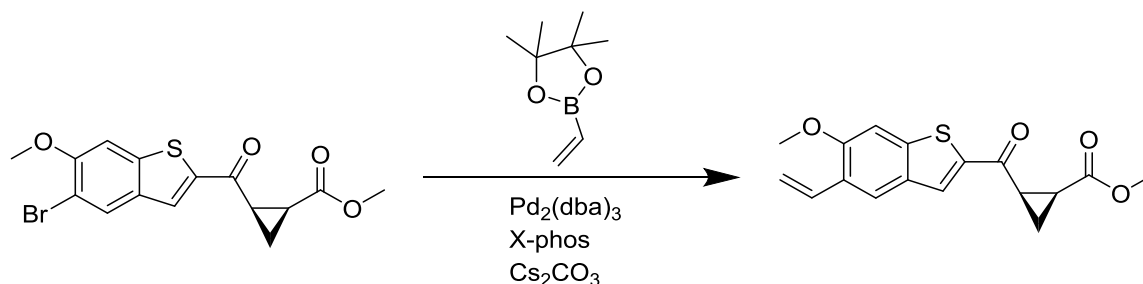


15 **Etapla 1: 2-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-metilo**



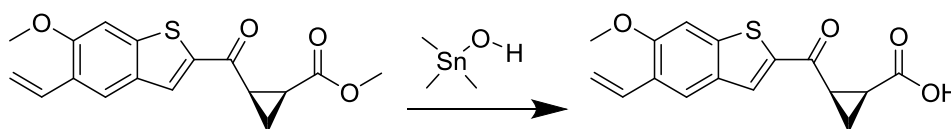
Se añadió TMS-diazometano (2,0 M en Hex, 1,4 ml, 2,8 mmol) a una mezcla de ácido (1S,2R)-2-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropanocarboxílico (891 mg, 2,51 mmol) en DCM (20 ml) y MeOH (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 2-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-metilo. CLEM (C₁₅H₁₄BrO₄S) (ES, m/z): 369, 371
 20 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,18–3,12 (m, 1H), 2,44–2,39 (m, 1H), 1,60–1,57 (m, 1H), 1,42–1,39 (m, 1H).
 25

Etapla 2: 2-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-metilo



A una mezcla desgasificada de Ar de 2-(5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-metilo (100 mg, 0,271 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (50 mg, 0,33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0,014 mmol), X-Phos (12 mg, 0,027 mmol), y Cs_2CO_3 (176 mg, 0,542 mmol) se añadió dioxano (1,50 ml) y H_2O (0,2 ml) a t.a. mientras se desgasificaba con Ar. La mezcla se agitó durante 5 min mientras se desgasificaba con Ar (rociado en subsuperficie), tiempo después del que la mezcla se calentó a 90 °C bajo atmósfera de Ar durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (20 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una frita que contiene MgSO_4 . El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 2-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-metilo. CLEM (C₁₇H₁₇O₄S) (ES, m/z): 317 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,05–6,97 (m, 1H), 5,88 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,20–3,13 (m, 1H), 2,46–2,38 (m, 1H), 1,62–1,56 (m, 1H), 1,44–1,36 (m, 1H).

Etapla 3: Ácido (1S,2R)-2-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico



Se añadió hidróxido de trimetiltin (34 mg, 0,19 mmol) a una mezcla de 2-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-metilo (30 mg, 0,095 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó y calentó a 85 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se desactivó con NaHSO_4 (2,0 M en H_2O , 0,19 ml, 0,378 mmol) y, a continuación, se diluyó con EtOAc (100 ml) y H_2O (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se

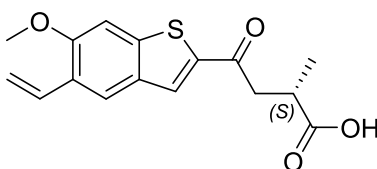
concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por HPLC prep (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido (1S,2R)-2-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico. CLEM (C₁₆H₁₅O₄S) (ES, m/z): 303 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,22 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,05–6,96 (m, 1H), 5,88 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,10–3,02 (m, 1H), 2,30–2,25 (m, 1H), 1,56–1,50 (m, 1H), 1,34–1,30 (m, 1H).

El ejemplo 40, como se muestra en la tabla 4 a continuación, se preparó o se puede preparar de acuerdo con procedimientos análogos a los expuestos en el ejemplo 39 anterior usando los materiales de partida apropiados, describir como preparaciones u obtenerse a partir de fuentes comerciales.

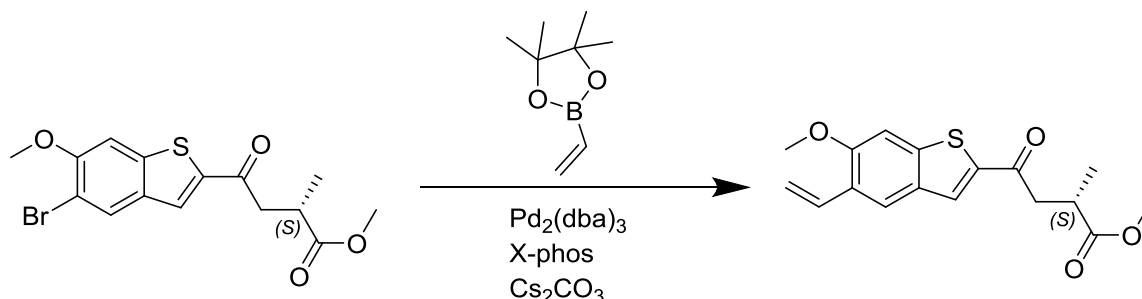
Tabla 4

Ej.	Estructura	Nombre	Masa [M+H] ⁺
40		Ácido 2-(6-metoxi-5-(metiltio)benzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico	323

15 **Ejemplo 41: Ácido (S)-4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico**



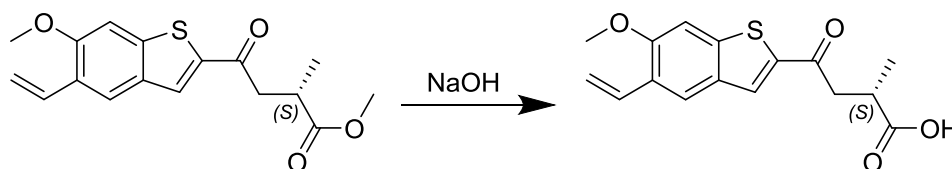
Etapas 1: 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo



A una mezcla desgasificada de Ar de 4-(5-bromo-6-metoxibenzo[b] tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (122 mg, 0,329 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (61 mg, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol), X-Phos (15 mg, 0,033 mmol), y Cs₂CO₃ (321 mg, 0,986 mmol) se añadió dioxano (3,0 ml) y H₂O (0,30 ml) a t.a.

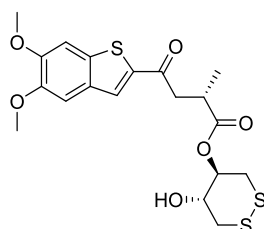
mientras se desgasificaba con Ar. La mezcla se agitó durante 5 min mientras se desgasificaba con Ar (rociado en subsuperficie), tiempo después del que la mezcla se calentó a 90 °C bajo atmósfera de Ar durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (20 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una frita que contiene MgSO₄. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo. CLEM (C₁₇H₁₉O₄S) (ES, m/z): 319 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,05–6,96 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,47–3,40 (m, 1H), 3,24–3,16 (m, 1H), 3,00–2,93 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

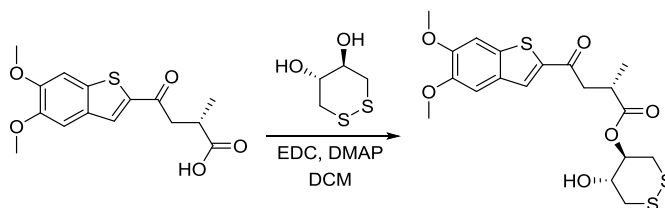
Etapla 2: Ácido (S)-4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



Se añadió NaOH (1,0 M en H₂O, 0,41 ml, 0,41 mmol) a una solución de 4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (26 mg, 0,082 mmol) en THF (3,0 ml). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó con HCl (1,0 M en H₂O, 0,41 ml, 0,41 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo de producto bruto. El residuo de producto bruto se purificó por HPLC prep (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido (S)-4-(6-metoxi-5-vinilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₆H₁₇O₄S) (ES, m/z): 305 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,21 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,06–6,96 (m, 1H), 5,92–5,81 (m, 1H), 5,38–5,30 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,44–3,36 (m, 1H), 3,14–3,05 (m, 1H), 2,93–2,85 (m, 1H), 1,18 (bs, 3H).

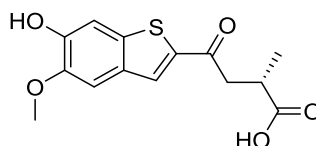
Ejemplo 42: 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-(4R,5R)-5-hidroxi-1,2-ditian-4-ilo



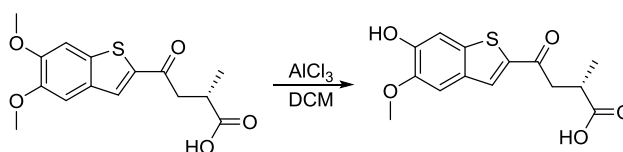


A una solución agitada de ácido (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico (81 mg, 0,26 mmol) y EDC (50 mg, 0,26 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadieron (4R,5R)-1,2-ditiano-4,5-diol (30 mg, 0,20 mmol) y DMAP (1,6 mg, 0,013 mmol). Se dejó que la solución se agitara durante 3 días y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se purificaron de nuevo por HPLC prep (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-(4R,5R)-5-hidroxi-1,2-ditiano-4-ilo. CLEM (C₁₉H₂₃O₆S₃) (ES, m/z): 443 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (dd, *J* = 17,3, 8,3 Hz, 1H), 3,22 (dd, *J* = 17,3, 5,1 Hz, 1H), 3,15–3,09 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,89–2,83 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 43: Ácido (S)-4-(6-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



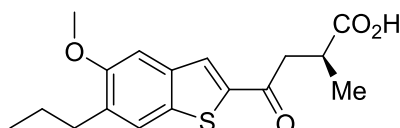
Etapas 1: Ácido (S)-4-(6-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



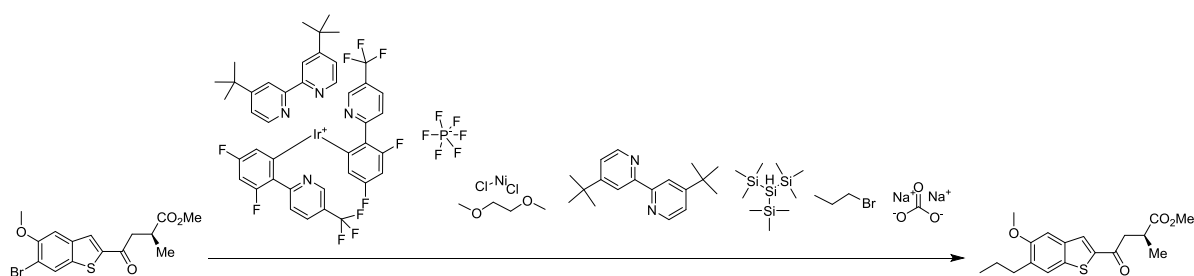
A una solución agitada de ácido (S)-4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico (47 mg, 0,15 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió AlCl₃ (140 mg, 1,10 mmol). Se dejó que mezcla de reacción se agitara durante 2 h, se concentró y purificó por HPLC prep (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %). La mezcla de ácido (S)-4-(6-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico y ácido (S)-4-(5-hidroxi-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico se purificó de nuevo por Chiral-SFC (columna AD-H (21x250mm), MeOH al 40 % con DMEA al 0,25 % en CO₂) para proporcionar el producto (tiempo de retención 6,2 min) como la sal de DMEA. La sal se disolvió en H₂O y acidificó con HCl 1 N a pH de 2. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O, y se secó a alto vacío para proporcionar el producto.

CLEM (C₁₄H₁₅O₅S) (ES, m/z): 295 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 17,1, 5,1 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 44: Ácido (2S)-4-(5-metoxi-6-propil-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico**



Etapas 1: (2S)-4-(5-metoxi-6-propil-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo



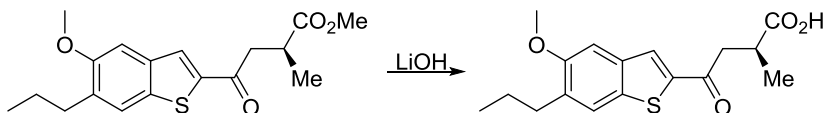
Se calentó Na₂CO₃ anhidro (16 mg, 0,15 mmol) a 125 °C a alto vacío en un vial de microondas cerrado durante 1 h antes de su uso. Este vial se movió dentro de una cámara de bioseguridad con guantes. Dentro de la cámara de bioseguridad con guantes, se añadió dimetoxietano desgasificado (7,0 ml) a un vial de 2 dracmas que contenía un complejo de cloruro de níquel (II), etilenglicol y éter dimetílico (5,8 mg) y 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (8,0 mg). La mezcla resultante se agitó durante 25 min a t.a. para preparar la solución A.

A un segundo vial, se añadió dimetoxietano desgasificado (2,4 ml) a Ir(2-(2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)piridina)₂(4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina)PF₆ (7,2 mg). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a t.a. para preparar la solución B.

A un tercer vial, se añadió dimetoxietano desgasificado (0,38 ml) a una mezcla de (2S)-4-(6-bromo-5-metoxi-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo (28 mg, 0,075 mmol), y tris(trimetilsilil)silano (23 µl, 0,075 mmol). A este vial se añadió la solución A (101 µl), solución B (280 µl), 1-bromopropano (28 mg, 0,23 mmol), y Na₂CO₃ (16 mg, 0,15 mmol). El vial se cerró y selló con película de parafina (PARAFILM). La mezcla de reacción se sacó de la cámara de bioseguridad con guantes, se agitó y se irradió con dos lámparas LED azules de 34 W durante 4 h. Advuértase que las lámparas se situaron a una distancia apropiada del recipiente de reacción para proporcionar irradiación sin calentar significativamente la mezcla de reacción por encima de la t.a. Se usó la mezcla de reacción bruta que contenía (2S)-4-(5-

metoxi-6-propil-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicionales.

Etapas 2: Ácido (2S)-4-(5-metoxi-6-propil-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico



5 A la mezcla bruta de (2S)-4-(5-metoxi-6-propil-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo en dimetoxietano (0,76 ml), se añadió MeOH (0,76 ml), H₂O (0,19 ml), y LiOH (22 mg, 0,91 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a t.a., y, a continuación, se ajustó a pH=5 con HCl ac. (2,0 N) y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC
10 prep de fase inversa (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido (2S)-4-(5-metoxi-6-propil-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₇H₂₁O₄S) (ES, m/z): 321 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,60 (sexteto, J = 7,4 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

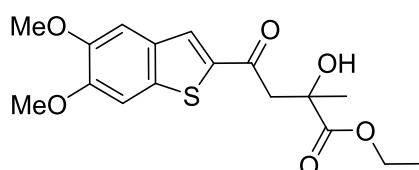
15 Los ejemplos 45 a 47, como se muestra en la tabla 5 a continuación, se prepararon o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos análogos a los expuestos en el ejemplo 44 anterior usando los materiales de partida apropiados, describir como preparaciones u obtenerse a partir de fuentes comerciales.

Tabla 5

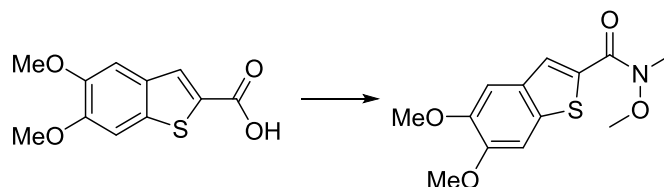
Ej.	Estructura	Nombre	Masa [M+H] ⁺
45		Ácido 4-[6-(2-fluoroetil)-5-metoxi-1-benzotiofen-2-il]-4-oxobutanoico	311
46		Ácido (2S)-4-[6-(2-fluoroetil)-5-metoxi-1-benzotiofen-2-il]-2-metil-4-oxobutanoico	325
47		Ácido (2S)-4-(6-metoxi-5-propil-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-4-oxobutanoico	321

20

Ejemplo 48: 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoato de etilo

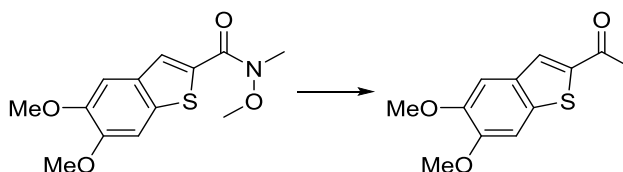


Etapas 1: N,5,6-trimetoxi-N-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxamida



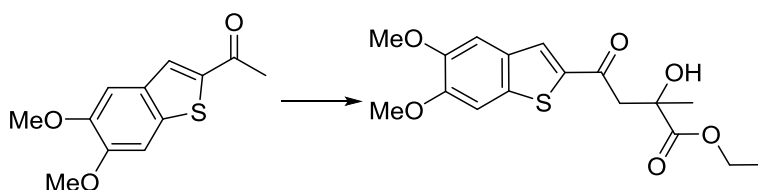
A una mezcla de ácido 5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico (2,0 g, 8,4 mmol) en THF (17 ml) a 0 °C se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,6 g, 17 mmol), EDC (3,2 g, 17 mmol) y, a continuación, la base de Hunig (5,9 ml, 34 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara a t.a. y se agitó durante 18 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar el producto deseado. CLEM (C₁₃H₁₆NO₄S) (ES, m/z): 282 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Etapas 2: 1-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)etan-1-ona



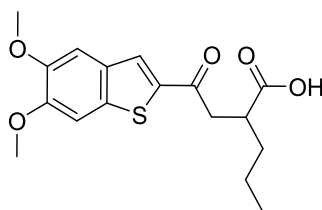
A una mezcla de N,5,6-trimetoxi-N-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxamida (0,20 g, 0,71 mmol) en THF (3,6 ml) a 0 °C se añadió lentamente MeMgBr (3,0 M en THF, 0,36 ml, 1,1 mmol). Después de 30 min a 0 °C, se añadió más MeMgBr (3,0 M en THF, 0,10 ml, 0,28 mmol). Después de 15 min a 0 °C, se añadió más MeMgBr (3,0 M en THF, 0,19 ml, 0,57 mmol). Después de 45 min a 0 °C, la mezcla se desactivó lentamente con NH₄Cl ac. sat. y, a continuación, se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar el producto deseado. CLEM (C₁₂H₁₃O₃S) (ES, m/z): 237 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Etapas 3: 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoato de etilo

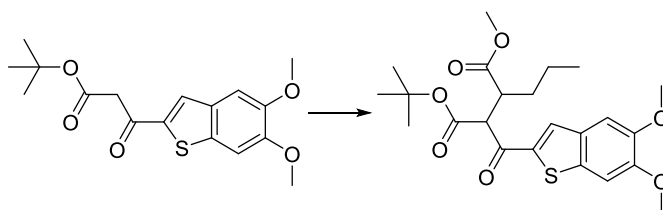


A una mezcla de 1-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)etanona (50 mg, 0,21 mmol) en THF (4,2 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en THF/heptano/benceno, 0,50 ml, 1,0 mmol). Después de 45 min a -78 °C, se añadió piruvato de etilo (78 µl, 0,70 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. Después de 30 min, la mezcla se desactivó con NH₄Cl ac. sat. y se dejó que calentara a t.a. Se añadió EtOAc, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica. A continuación, la mezcla racémica purificada se purificó por Chiral-SFC (ES Industries, ChromegaChiral CCC, columna de 21x250 mm, MeOH al 40 % (+DMEA al 0,25 %) en CO₂), proporcionando dos compuestos con tiempos de retención de 3,9 min y 6,3 min. La concentración del primer pico de elución proporcionó el producto. CLEM (C₁₇H₂₁O₆S) (ES, m/z): 353 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,08 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 49: Ácido 2-(2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoetil)pentanoico

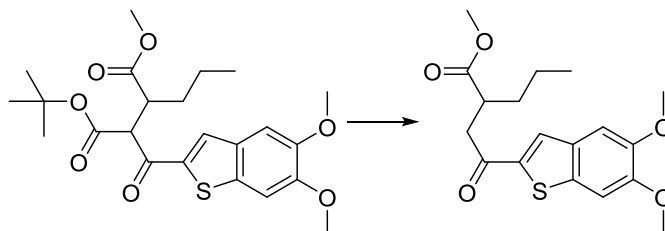


Etapas 1: 4-metil-2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-propilsuccinato de 1-(terc-butilo)



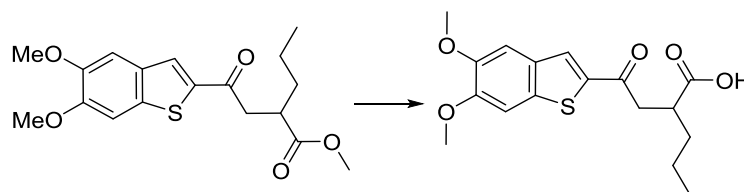
A una mezcla de 3-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo (0,15 g, 0,45 mmol) en DMF (4,5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,29 g, 0,89 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 min. Después de 20 min, se añadió 2-bromopentanoato de metilo (0,17 g, 0,89 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-metil-2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-propilsuccinato de 1-(terc-butilo) como una mezcla de isómeros. CLEM (C₂₃H₃₁O₇S) (ES, m/z): 451 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-(2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoetil)pentanoato de metilo



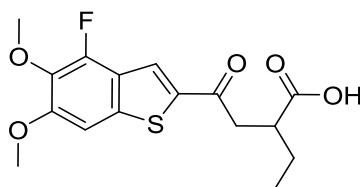
A 4-metil-2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-3-propilsuccinato de 1-terc-butilo (0,16 g, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (0,94 ml) se añadió TFA (0,47 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a t.a. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoetil)pentanoato de metilo. CLEM (C₁₈H₂₃O₅S) (ES, m/z): 351 [M+H]⁺.

Etapa 3: Ácido 2-(2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoetil)pentanoico

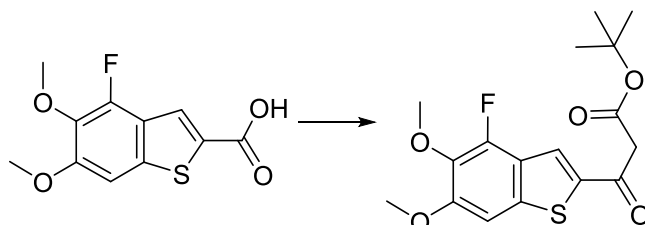


A una mezcla de 2-(2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoetil)pentanoato de metilo (69 mg, 0,20 mmol) en THF (1,0 ml), MeOH (0,50 ml) y H₂O (0,50 ml) se añadió LiOH (24 mg, 0,99 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a. Después de 2 h, la mezcla se desactivó con HCl ac. (2,0 N, 0,50 ml, 1,0 mmol) y, a continuación, se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Chiral-SFC (CHIRALCEL, OJ-H, 21X250 mm, MeOH al 20 % (+DMEA al 0,25 %) en CO₂) para proporcionar los enantiómeros separados con tiempos de retención de 4,2 min y 6,7 min. Las fracciones que contenían el primer pico se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación, el residuo se recogió en H₂O y se liofilizó por medio de liofilización para proporcionar ácido 2-(2-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoetil)pentanoico. CLEM (C₁₇H₂₁O₅S) (ES, m/z): 337 [M+H]⁺. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,36–3,31 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 17,2, 4,3 Hz, 1H), 2,82–2,76 (m, 1H), 1,59–1,51 (m, 1H), 1,51–1,42 (m, 1H), 1,36–1,26 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 50: Ácido 2-etil-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

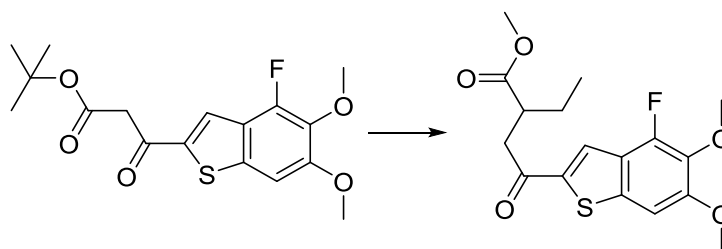


Etapas 1: 3-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo



5 A una mezcla de ácido 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico (290 mg, 1,1 mmol) en 7,5 ml de THF se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (220 mg, 1,4 mmol). Después de 2 h, se añadió 3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoato de magnesio (0,58 g, 1,7 mmol), y se dejó que se agitara la mezcla de reacción durante 18 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 3-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo. CLEM (C₁₇H₂₀FO₅S-C₄H₈) (ES, m/z): 299 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

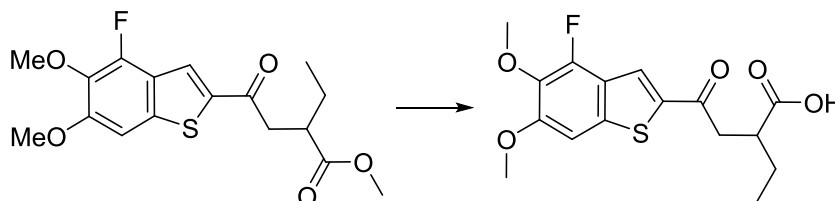
Etapas 2: 2-etil-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de metilo



15 A una mezcla de 3-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo (0,12 g, 0,34 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,22 g, 0,68 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 min. A continuación, se añadió 2-bromobutirato de metilo (78 µl, 0,68 mmol) y se dejó que la mezcla se agitara durante 3 h a t.a. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo bruto se añadió CH₂Cl₂ (1,7 ml) y TFA (0,85 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h. Tras el enfriamiento a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a

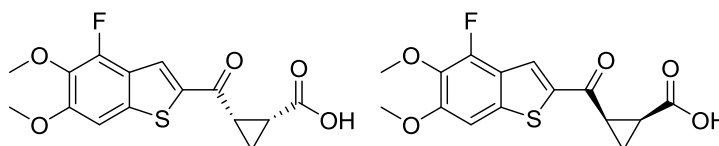
presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 2-etil-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de metilo. CLEM ($C_{17}H_{20}FO_5S$) (ES, m/z): 355 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Ácido 2-etil-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

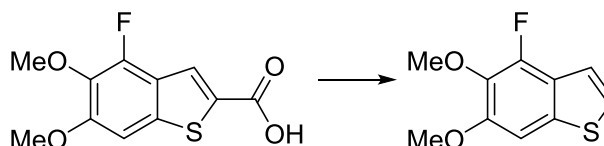


A una mezcla de 2-etil-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de metilo (57 mg, 0,16 mmol) en THF (1,0 ml), MeOH (0,50 ml), y H_2O (0,50 ml) se añadió LiOH (19 mg, 0,80 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a 40 °C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a t.a. y, a continuación, se desactivó con HCl ac. (2,0 M, 0,40 ml, 0,80 mmol) y, a continuación, se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Chiral-SFC (Lux-4, 21x250 mm, MeOH al 45 % (+DMEA al 0,25 %) en CO_2) para proporcionar los enantiómeros separados con tiempos de retención de 2,8 min y 5,3 min. Las fracciones que contenían el segundo pico se combinaron y concentraron. A continuación, el residuo se recogió en H_2O y se liofilizó por medio de liofilización para proporcionar ácido 2-etil-4-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,97 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,52–3,42 (m, 1H), 3,15–3,07 (m, 1H), 2,81–2,71 (m, 1H), 1,68–1,55 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 51 y 52: Ácido (1R,2S)-2-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico y ácido (1S,2R)-2-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico

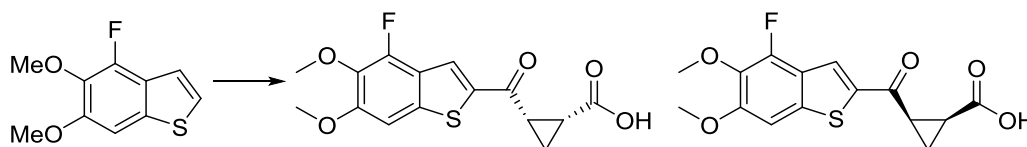


Etapas 1: 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno



A una mezcla de ácido 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxílico (0,090 g, 0,35 mmol) en quinolina (0,83 ml, 7,0 mmol) se añadió cobre (0,038g, 0,60 mmol), y la mezcla se calentó a 190 °C durante 2 h. Después de 2 h, se dejó que la mezcla enfriara a t.a. y, a continuación, se diluyó con EtOAc y HCl 2 N. La mezcla se filtró, y, a continuación, se separó la
 5 capa orgánica. A continuación, la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O, NaHCO₃ sat. ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno. CLEM (C₁₀H₁₀FO₂S) (ES, m/z): 213 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,2 Hz,
 10 1H), 7,14 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

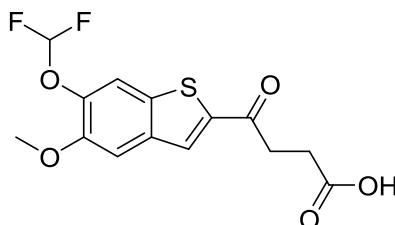
Etapa 2: Ácido 2-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico



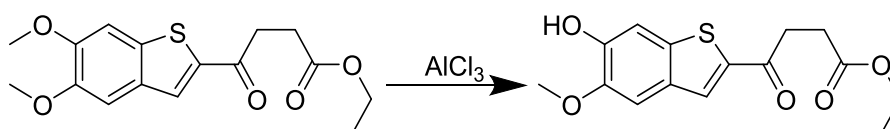
A una mezcla de 4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno (45 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) a 0 °C se añadió AlCl₃ (37 mg, 0,28 mmol) y, a continuación, 3-
 15 oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (48 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y, a continuación, se dejó que calentara a t.a. y se agitó durante 18 h. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar una mezcla racémica del producto deseado. A
 20 continuación, se separaron los enantiómeros por Chiral-SFC (Lux-4, 21x250 mm, MeOH al 45 % (+DMEA al 0,25 %) en CO₂) para proporcionar ácido (1R,2S)-2-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico y ácido (1S,2R)-2-(4-fluoro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico con tiempos de retención de 4,0 min y 4,9 min. Las fracciones que contenían el primer pico (tiempo de retención 4,0 min) se
 25 combinaron y se concentraron. El residuo se recogió en H₂O y se liofilizó por medio de liofilización para proporcionar uno de los enantiómeros puros. CLEM (C₁₅H₁₄FO₅S) (ES, m/z): 325 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,33–2,28 (m, 1H), 1,58–1,48 (m, 1H), 1,34–1,27 (m, 1H). Las fracciones que contenían el segundo pico (tiempo de retención 4,9 min) se combinaron y se
 30 concentraron. El residuo se recogió en H₂O y se liofilizó por medio de liofilización para proporcionar uno de los enantiómeros puros. CLEM (C₁₅H₁₄FO₅S) (ES, m/z): 325 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,18 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,14 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,29 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,57–1,49 (m, 1H), 1,34–1,27 (m, 1H).

5 **Ejemplo 53: Ácido 4-(6-(difluorometoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico**

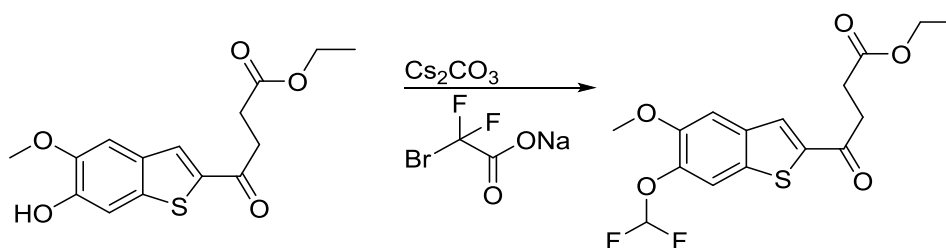


Etapa 1: 4-(6-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo



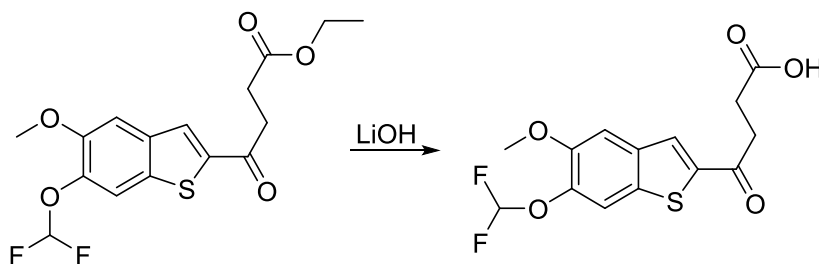
A una mezcla de 4-(5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (0,45 g, 1,4 mmol) y DCM (12 ml) se añadió AlCl_3 (0,56 g, 4,2 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. Después de 15h, se añadió más AlCl_3 (1,0 g, 7,5 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 h. Después de 16h, la mezcla se desactivó con HCl ac. (1,0 N, 20 ml, 20 mm) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en PE) para proporcionar 4-(6-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo bruto. A continuación, el producto bruto se purificó por Chiral-SFC para proporcionar 4-(6-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{S}$) (ES, m/z): 309. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,88 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,17 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa 2: 4-(6-(difluorometoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo



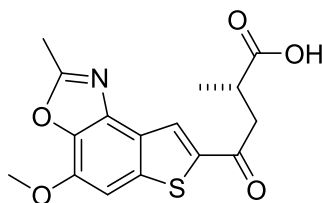
A una mezcla de 4-(6-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (25 mg, 0,081 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de sodio (48 mg, 0,24 mmol) y Cs₂CO₃ (79 mg, 0,24 mmol) a 30 °C. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. Tras el enfriamiento a t.a., la mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC prep de fase inversa (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 4-(6-(difluorometoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo. CLEM (C₁₆H₁₇F₂O₅S) (ES, m/z): 359 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,60 (t, J = 74 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapas 3: Ácido 4-(6-(difluorometoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico

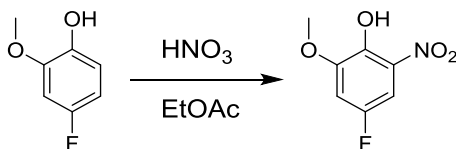


A una mezcla de 4-(6-(difluorometoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (5,0 mg, 0,014 mmol) en MeOH (0,50 ml), THF (0,50 ml) y H₂O (0,50 ml) se añadió LiOH (3,3 mg, 0,14 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de 2 h, se dejó que la mezcla enfriara a t.a. y se añadió HCl ac. (1,0 M) hasta que la mezcla tenía un pH=6. Se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó por HPLC prep de fase inversa (ACN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido 4-(6-(difluorometoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₄H₁₃F₂O₅S) (ES, m/z): 331 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,83 (t, J = 75 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 54: Ácido (S)-4-(4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-il)-2-metil-4-oxobutanoico

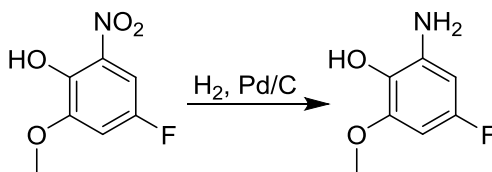


Etapas 1: 4-Fluoro-2-metoxi-6-nitrofenol



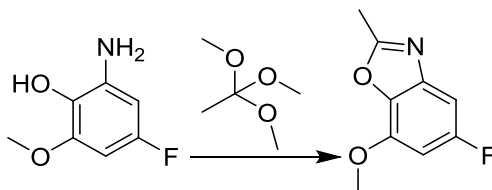
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 4-fluoro-2-metoxifenol (3,7 ml, 32 mmol) y EtOAc (90 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó. A la mezcla en agitación se añadió gota a gota ácido nítrico (2,1 ml, 33 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con H₂O (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 4-fluoro-2-metoxi-6-nitrofenol. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,60 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Etapas 2: 2-amino-4-fluoro-6-metoxifenol



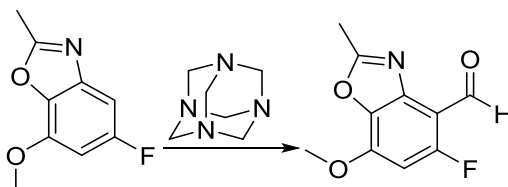
A un matraz redondo de 100 ml se añadió 4-fluoro-2-metoxi-6-nitrofenol (826 mg, 4,41 mmol), Pd/C (235 mg, 0,221 mmol), y EtOAc (30 ml). La mezcla se agitó. La mezcla se desgasificó con N₂ y, a continuación, se dispuso bajo H₂. Después de agitar durante 16 h, la reacción se filtró a través de CELITE, y la torta del filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-amino-4-fluoro-6-metoxifenol que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (C₇H₉FNO₂) (ES, *m/z*): 158 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,23-6,01 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

Etapas 3: 5-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol



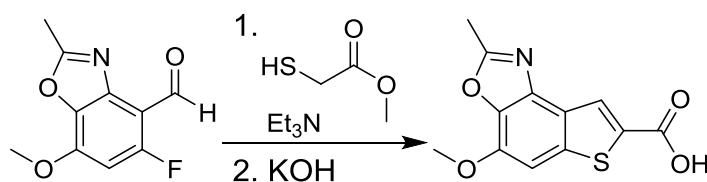
A un vial de 20 ml se añadió 2-amino-4-fluoro-6-metoxifenol (0,58g, 3,7 mmol) y 1,1,1-trimetoxietano (4,0 ml, 31 mmol). La mezcla se agitó y calentó a 70 °C. Después de 10 min, se dejó que la mezcla enfriara a t.a., y se evaporaron los disolventes a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 5-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol. CLEM (C₉H₉FNO₂) (ES, m/z): 182 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,05 – 6,90 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Etapa 4: 5-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol-4-carbaldehído



A un vial de 20 ml se añadió 5-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol (423 mg, 2,33 mmol), 1,3,5,7-tetraazaadamantano (556 mg, 3,97 mmol), y TFA (0,50 ml). La mezcla se agitó y calentó a 90 °C durante 3 h. Se dejó que la reacción enfriara a t.a., se diluyó con EtOAc (40 ml) y se dividió con NaHCO₃ sat. ac. (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar 5-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol-4-carbaldehído. CLEM (C₁₀H₉FNO₃) (ES, m/z): 210 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,42 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

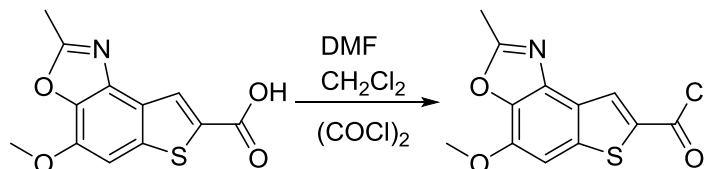
Etapa 5: Ácido 4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-carboxílico



A un vial de 4 ml se añadió 5-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol-4-carbaldehído (185 mg, 0,884 mmol) y DMSO (4,0 ml). La mezcla se agitó. A la mezcla se añadió Et₃N (1,2 ml, 8,8 mmol) y 2-mercaptoacetato de metilo (0,79 ml, 8,8 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 min. Se dejó que la mezcla enfriara a t.a. Se añadió KOH ac. (10 M, 1,8 ml, 18 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. La reacción se acidificó a pH 3 con HCl ac. (6 M). Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con H₂O (2x20 ml) y, a continuación, MeOH (2x2 ml), proporcionando ácido 4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo [1,2-

d]oxazol-7-carboxílico. CLEM ($C_{12}H_{10}NO_4S$) (ES, m/z): 264 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

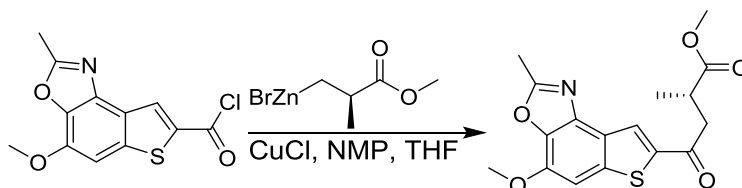
Etapas 6: Cloruro de 4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-carbonilo



5 A un vial de 20 ml se añadió ácido 4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-carboxílico (106 mg, 0,404 mmol), CH_2Cl_2 (1,0 ml), y DMF (6,3 μ l, 0,081 mmol). La mezcla se agitó y enfrió a 0 °C. Se añadió $(COCl)_2$ (0,074 ml, 0,85 mmol). Después de 5 min, la reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 35 min. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6] benzo[1,2-d]oxazol-7-carbonilo bruto, que usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

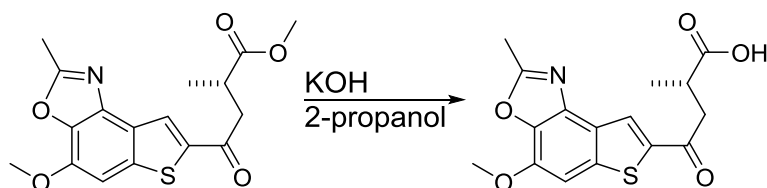
Etapas 7: (S)-4-(4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo



15 A un vial de 20 ml se añadió Cu-Cl (14 mg, 0,15 mmol). El vial se evacuó y, a continuación, se cargó de nuevo con N_2 3 veces. Al vial se añadió THF (0,25 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla en agitación se añadió gota a gota bromuro de (R)-(3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc (II) (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,73 mmol) durante 2 min. A continuación, se agitó la mezcla durante 10 min. A la mezcla se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-carbonilo (41 mg, 0,15 mmol) como a una solución en NMP (2,0 ml) durante 2 min. La mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con NH_4OH ac. (3 M, 30 ml, 90 mmol). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en Hex) para proporcionar (S)-4-(4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6] benzo[1,2-d]oxazol-7-il)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo. CLEM

25 ($C_{17}H_{18}NO_5S$) (ES, m/z): 348 $[M+H]^+$. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (dd, $J = 16,6, 7,5$ Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa 8: Ácido (S)-4-(4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-il)-2-metil-4-oxobutanoico



A un vial de 4 ml se añadió 4-(4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-il)-2-metil-4-oxobutanoato de (S)-metilo (48 mg, 0,14 mmol), KOH ac. (0,5 M, 0,55 ml, 0,28 mmol), y 2-propanol (1,4 ml) a t.a. Después de 30 min, la mezcla se acidificó a pH 3 con HCl ac. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con H₂O (2x5 ml) y MeOH (2 ml). El precipitado se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (MeOH en DCM) proporcionando ácido (S)-4-(4-metoxi-2-metiltieno[2',3':5,6]benzo[1,2-d]oxazol-7-il)-2-metil-4-oxobutanoico. CLEM (C₁₆H₁₆NO₅S) (ES, m/z): 334 [M+H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (dd, J = 17,4, 8,6 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 17,5, 4,9 Hz, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los compuestos individuales descritos en los ejemplos en el presente documento se definen como agonistas de STING por (i) la unión a la proteína STING como se evidencia por una reducción en la unión del ligando cGAMP tritiado a la proteína STING en al menos un 20 % a 20 uM (concentración de compuesto que se está sometiendo a prueba) en un ensayo de competición bioquímica de [³H]cGAMP con STING y (ii) la demostración de la producción de interferones con una inducción de un 6 % o mayor de la secreción de IFN-β a 30 uM en el ensayo celular THP1 (donde la inducción provocada por cGAMP a 30 uM se fijó al 100 %).

Síntesis de [³H]-cGAMP

Se añadieron 2,3 ml de solución tampón que contiene TrisCl 80 mM, MgCl₂ 200 mM, y NaCl 20 mM seguido de 0,32 ml de una solución ac. 10 mM de GTP a un tubo de plástico de 50 ml AMICON. Una solución de [³H]ATP (21 Ci/ mmol, 45 mCi) en 0,5 ml de H₂O se añadió a continuación seguido de 1 ml de 1 mg/ ml de solución de ADN (ADN activador de esperma de arenque, Sigma, #D6898) y 53 ul de una solución 47 mM de enzima cGAS. Se añadió H₂O adicional para llevar el volumen total hasta 10 ml.

La reacción se agitó durante 2 h a 37 °C y a continuación se añadió directamente a un tubo de centrifugadora Amicon Ultra-15 10K y se centrifugó durante 1 h a 4.000 g. La solución recogida se purificó a continuación en una columna Mono Q semi-prep usando las siguientes fases móviles:

- 5 A: TrisCl 0,05M pH 8,5 ajustada con NaOH 1M
 B: TrisCl 0,05M, NaCl 0,5M pH 8,5 ajustada con NaOH 1M
 Gradiente: 100 % A durante 5 min seguido de un gradiente lineal a 50:50 (A:B) durante 25 min, 3 ml/min, 254nm.

- 10 Las fracciones de producto recogidas se agruparon y se ajustó hasta un volumen total de 30 ml con tampón A. Se aisló un rendimiento total de 15,5 mCi de [³H]cGAMP a una pureza radioquímica de 98,0 % a una actividad específica de 21,5 Ci/ mmol.

Enzima cGAS

- 15 Se sintetizó químicamente un vector de ADN recombinante para expresar la enzima cGAS humana truncada (residuos 161-522). Para ayudar en la expresión y purificación, el extremo aminoterminal contiene una marca hexahistidina, marca SUMO y sitio de escisión TEV. La enzima recombinante se sobreexpresó en células competentes individuales ROSETTA™ 2(DE3) (Novagen). La purificación por afinidad se llevó a cabo usando el gel de afinidad HIS-Select HF Nickel (Sigma) seguido de cromatografía de exclusión por tamaño usando una
 20 columna de calidad prep. Hi-Load 26/60 SUPERDEX200 (GE Healthcare). Las fracciones se agruparon, se concentró, se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C hasta que se necesitó.

Ejemplo 55: Ensayo de unión por filtración ³H-cGAMP (HAQ STING)

- 25 La capacidad de los compuestos para unirse a STING se cuantifica por su capacidad para competir con el ligando cGAMP tritiado por la membrada con receptor STING humano usando un ensayo de unión a filtro radioactivo. El ensayo de unión emplea el receptor STING obtenido de membranas celulares de *Trichoplusia ni* (*T.ni*; Expression Systems, cat n.º 94-002F, www.expressionsystems.com) que sobreexpresan HAQ STING de longitud completa y
 30 el ligando cGAMP tritiado.

El protocolo de ensayo de filtración HAQ STING básico es como sigue:

Los compuestos se tritieron en serie por Hamilton STARPlus CORE en una plaza de 96 pocillos (Greiner, n.º 651201) usando un formato de respuesta a la dosis de diez puntos

1:3. Después de la preparación del compuesto, se preparó una concentración de trabajo de 2,2 ug/ml de membrana con STING (SEQ. ID. NO. 1) diluyendo la membrana concentrada en el tampón de ensayo (1x PBS; Invitrogen # SH30028.02) y repitiendo 7x usando un homogeneizador tisular manual (Wheaton, n.º 357546). 148 ul de membrana preparada se añadieron manualmente a cada pocillo de una placa de polipropileno de pocillos hondos de 96 pocillos (Fisher Scientific, n.º 12-566-121). Después de la adición de la membrana, 2 ul del compuesto de prueba valorado, control DMSO (Sigma n.º 276855) o bien control cGAMP frío se añadieron a los pocillos apropiados usando un BIOMEK FX. El compuesto y la membrana se preincubaron a continuación durante 60 min a TA para permitir la unión del compuesto hasta el equilibrio. Después de la equilibración, 8 nM de ligando [³H] c-GAMP se prepararon diluyendo en tampón de ensayo, y 50 ul de esta reserva de trabajo se añadió manualmente a continuación a cada pocillo de la placa de ensayo. Las placas se incubaron a continuación a TA durante 60 min, y el contenido de cada placa de ensayo se filtró a continuación a través de una placa de filtro GF/B de 96 pocillos (PerkinElmer, n.º 6005250) usando un recolector celular TOMTEC MACH III equipado con tampón HEPES 20 mM (Fisher Scientific, n.º BP299500). Las placas de filtro se secaron a continuación a 55 °C durante 30 min usando un horno presurizado antes de que se añadieran 30 ul de material centelleante ULTIMA GOLD F a cada pocillo. Los niveles de tritio para cada reacción se midieron a continuación usando un lector de placas PerkinElmer TopCount.

Después de la normalización a los controles, el porcentaje de actividad para cada concentración de compuesto se calculó midiendo la cantidad de radioactividad restante. La curva de porcentaje de actividad frente al logaritmo de la concentración de compuesto se ajustó con una ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros para calcular los valores de CE₅₀.

Las condiciones de reacción finales fueron:

Componente	Volumen (ul)	Concentración final
membrana con STING	148	1,5 ug/ml
³ H-cGAMP	50	2,0 nM
Control bajo (cGAMP frío)	2	10 uM
Compuesto de prueba/DMSO	2	10 uM

Las concentraciones de compuesto sometidas a prueba fueron 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003, y 0,001 µM con DMSO residual al 1,0 %.

Generación del virus con STING (HAQ) de longitud completa

El virus con STING se generó usando un sistema de células de insecto - baculovirus. Se diluyeron células de *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) hasta 5e5 células/ml en medio Sf-900II SFM (LifeTechnologies n.º 10902088) sin antibióticos. La suspensión celular se añadió a cada pocillo de una placa de 6 pocillos tratada (2 ml por pocillo, 5 1e6 células en total), y se dejó que las células se adhirieran durante al menos 30 min. Mientras, se juntó 1 ml de mezcla de cotransfección combinando 500 ng de ADN HAQ STING [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] (síntesis habitual Genewiz) con 1 ml de medio Sf-900II SFM que contiene 10 µl de reactivo Cellfectin® II (Invitrogen n.º 10362100) y 100 ng de esqueleto vírico BestBac 2,0, v-cat/chiA Deleted 10 Linearized Baculovirus DNA (Expression Systems n.º 91-002). Se dejó que las mezclas de transfección se incubaran durante 30 min. Después de la incubación, el medio se retiró con cuidado de las células adheridas en la placa de 6 pocillos, se añadió 1 ml de las mezclas de transfección (1 ml por pocillo), y la placa se dispuso en una incubadora humidificada a 27 °C. El día siguiente, se añadió 1 ml de medio Sf-900II SFM (sin antibióticos) a cada pocillo de la placa 15 de 6 pocillos. Después de la adición de medio, se dejó que las células se incubaran con ADN (SEQ. ID. NO. 2) a 27 °C durante 5-7 días para generar la reserva vírica P0. Para generar las reservas víricas P1, se añadieron 0,5 ml de sobrenadante vírico P0 a 50 ml de células Sf21 no infectadas (sembradas el día antes de la infección a una densidad de 5x10⁵ células/ ml para permitir una duplicación durante la noche) en medio Sf-900II SFM que contiene 5 µg/ ml de gentamicina (Invitrogen n.º 15710072). Las células infectadas se incubaron a continuación a 20 27 °C durante 3 días mientras se agitaba a 110 rpm (ATR Biotech Multitron Infors HT n.º AJ118). El día 3, los cultivos P1 se contaron usando un ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences n.º 383556) para confirmar que se había producido la infección (tamaño celular ≥3 µm mayor que las células no infectadas y viabilidad de aproximadamente un 85-95 %). Los cultivos se recogieron en tubos cónicos de 50 ml y se centrifugaron a 2000xg durante 10 min a 4 °C. Los 25 sobrenadantes víricos P1 se vertieron en tubos de centrifugadora de 50 ml, y los sedimentos celulares de P1 restantes se usaron para generar células de insecto infectadas con baculovirus (BIICs). Se preparó el medio de criopreservación que contiene medio Sf-900II SFM con FBS inactivado por calor al 10 %, DMSO al 10 % (Sigma n.º D2650), y 5 µg/ml de gentamicina y se esterilizó con filtro 0,22 µM inmediatamente antes de su uso. Los sedimentos celulares de P1 se 30 resuspendieron a una densidad de 2e7 células/ml y se alicuotaron en crioviales (1 ml por vial). Los crioviales se dispusieron en congeladores celulares MR. FROSTY™ O/N a -80 °C y se transfirieron a nitrógeno líquido para su almacenamiento a largo plazo el día siguiente. Para

generar la reserva vírica P2, se añadieron 0,5 ml de sobrenadante vírico P1 a 50 ml de células *Sf21* no infectadas (sembradas el día antes de la infección a una densidad de 5×10^5 células/ ml para permitir una duplicación durante la noche) en medio Sf-900II SFM que contiene 5 µg/ ml de gentamicina. Estas células se incubaron a 27 °C durante 3 días mientras se agitaba a 110 rpm antes de recoger la reserva de P2 con centrifugación a 2000xg durante 10 min a 4 °C. Los sobrenadantes víricos de P2 se vertieron y se desecharon, mientras que los sedimentos celulares de P2 se usaron para generar BIIC de P2 siguiendo el mismo protocolo descrito anteriormente. El protocolo de generación de baculovirus se ha validado para producir consistentemente BIIC de P1/P2 con valoraciones de 2×10^9 pfu/ ml (2×10^7 células/ ml x 100 pfu/célula).

Expresión de STING (HAQ) de longitud completa

Para generar membranas con STING, BIIC de P1/P2 se amplificaron durante la noche añadiendo BIIC descongeladas a células *Sf21* sembradas a una densidad de $1,0 \times 10^6$ células/ ml. El volumen de BIIC usado para infectar el cultivo se calculó usando una valoración de BIIC asumida de 2×10^9 pfu/ml para lograr una MOI de 10 en la amplificación durante la noche. Después de cultivar durante la noche, las células se contaron en un ViCell XR para confirmar que la infección se había producido (tamaño celular ≥ 3 µm mayor que las células no infectadas y viabilidad de aproximadamente un 80-90 %). El volumen de las células *Sf21* infectadas de la amplificación durante la noche usadas para infectar la expresión a gran escala de *Trichoplusia ni* (*T.ni*; Expression Systems, cat. n.º 94-002F, www.expressionsystems.com) sembradas a una densidad de $1,0 \times 10^6$ en medio celular (ESF921 SFM que contiene 5µg/ ml de gentamicina) a MOI = 2,0 se calculó basándose en (100 pfu/célula *Sf21* infectada). Se dejó que las células se expresaran durante 48 h a 27 °C antes de recoger el sedimento celular, por centrifugación a 3.400xg durante 10 min a 4 °C. Las células *T. ni* se contaron en un ViCell XR para confirmar que la infección se había producido (tamaño celular ≥ 3 µm mayor que las células no infectadas y viabilidad de aproximadamente un 80-90 %) antes de la recogida.

Generación de membrana con STING (HAQ) de longitud completa

Reactivos de reserva de tampón:

- 1) HEPES 1M pH 7,5, Teknova, Cat. n.º H1035
- 2) NaCl 5M, Sigma Aldrich, Cat. n.º S5150-1L
- 3) KCl, Sigma Aldrich, Cat. n.º 319309-500ML

4) Comprimidos inhibidores de proteasas sin EDTA cOplete, Roche Diagnostics, Cat. n.º 11873580001

5) Benzonasa, Universal Nuclease, Pierce, Cat. n.º 88702

5 Se añadió tampón de lisis [HEPES 25 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, KCl 20 mM KCl, (Benzonase 1:5000, compr. inhibidores de proteasas cOplete/50 ml)] al sedimento de células que expresan STING (HAQ) de longitud completa preparado anteriormente a 5 ml de tampón de lisis por g de sedimento celular. El sedimento se resuspendió y se repitió veinte veces usando un homogeneizador Wheaton Dounce para romper la membrana celular. El lisado
10 homogeneizado se pasó a continuación a través del microfluidizador Emulsiflex-C5 a una presión próxima a 5000 psi. El sedimento resuspendido se centrifugó a 36.000 rpm (100.000xg) en una centrifugadora de ultra-alta velocidad de rotor 45Ti durante 45 min, 4 °C. El sobrenadante se retiró. El sedimento se resuspendió a continuación en un tampón de lavado [(HEPES 25 mM pH 7,5, MgCl₂ 1 mM, KCl 20 mM, NaCl 1 M (compr. inhibidor de proteasa cOplete/50 ml)] a
15 un volumen de 50 ml de sedimento/tubo de centrifugadora. La mezcla de sedimento/tampón de lavado se homogeneizó a continuación, usando un homogeneizador de vidrio en hielo (20 lotes), seguido de centrifugación a 36.000 rpm durante 45 min a 4 °C. El sobrenadante se retiró. La etapa de lavado se repitió una vez más. La membrana resultante se resuspendió en HEPES 20 mM pH 7,5, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, inhibidores de proteasas sin EDTA (1
20 comprimido/50 ml). La concentración de proteínas se midió por ensayo Bradford (Bio-Rad Protein Assay, Cat. N.º 500-0006), y el enriquecimiento de proteínas se determinó por SDS-PAGE y se confirmó por transferencia Western. Las membranas resuspendidas se almacenaron a -80 °C.

25 *Secuencia de aminoácidos de HAQ STING de longitud completa [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8:*

MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLL
LNGVCSLAEELHHIHSRYRGSYWRTVRACLGCPPLRRGALLLSIYFYYSLPNAVGPFFT
WMLALLGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRILPELQA
30 RIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTADRAGIK
DRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLQAKLFCQTL
EDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRLRQEEKEEVTVGSLKTSAPVSTST

MSQEPELLISGMEKPLPLRTDFSGGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLFGPHHHHHHHH
(SEQ. ID. NO. 1)

Secuencia de ADN plasmídico de HAQ de longitud completa [STING(1-

5 379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1]:
GGAACGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAAAAATTCCAATTTAAAAAACGCAG
CAAGAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGAC
ATGCTGAACAACAAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTG
AAAGAAAACAATGTACCGCGCGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAACTG
10 TTACATTGCAAACGTGGTTTCGTGTGCCAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGC
TCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGTGTGGGTGAAGTCATGCATCTTTT
AATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCACCAAACCTGCCAAAAAATGAAAACCTGTGC
ACAAGCTCTGTCCGTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTGTAATTATTG
AATAATAAAACAATTATAAATGCTAAATTTGTTTTTTATTAACGATACAAACCAAAC
15 GCAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTG
AGGTAATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATT
TTATTTTCACATAAACTAGACGCCTTGTCGTCTTCTTCTTCGTATTCCTTCTCTTTTC
ATTTTTCTCTTCATAAAAATTAACATAGTTATTATCGTATCCATATATGTATCTATCG
TATAGAGTAAATTTTTTGTGTGCATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAG
20 TACCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAATTTACAACAGTGCTATTTTCTGGTAGTTCTTC
GGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAAATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTT
TTGTACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAATTACACCATTTT
TTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCGTTAAACAAAA
ACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTTGTTAAAAAT
25 AACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCACAACTGGAAATGTCTATCA
ATATATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAATGATAACCATCTCG
CAAATAAATAAGTATTTTACTGTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAA
ATATAGGATCCATGCCCCACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCAGGGGTC
ACGGGGCCCAGAAGGCAGCCTTGTTCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGG
30 GGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCC
TGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGGCTGAGGAGCTGCACCAC
ATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCTGCCTGGGCTG
CCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTCCCA

AATGCGGTTCGGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCTGGGCCTCTCGCAGGCA
 CTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGT
 GAAAAAGGGAATTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATA
 TCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCCCGGATTTCGAACTTACAATCAGCATT
 5 CAACAACCTGCTACGGGGTGCAGTGAGCCAGCGGCTGTATATTCTCCTCCCATTGGA
 CTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGACCCCAACATTTCGCTTCCTGGATAA
 ACTGCCCCAGCAGACCGCTGACCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGTTTACAGCAACA
 GCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTGTCCTGGAGTAC
 GCCACCCCTTGCAGACTTTGTTTGCCATGTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAGC
 10 CGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAACTCTTCTGCCAGACACTTGAGGACATCCT
 GGCAGATGCCCCTGAGTCTCAGAACAACTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGAACCTGC
 AGATGACAGCAGCTTCTCGCTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGG
 AAAAGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCAGTACCTCC
 ACGATGTCCAAGAGCCTGAGCTCCTCATCAGTGGAATGGAAAAGCCCCTCCCTCTC
 15 CGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCTTCGAAGCCCAGAAAATCGA
 ATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAGGGCCCACACCACCATCATCACC
 ATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCTAACCTAGG
 TAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATT
 CTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCATTAAATTT
 20 ATAATCTTTAGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATA
 TCTGAATTTAAATATTAATCCTCAATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCA
 AACAAGGGTTGTTTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAAC
 GCCACAAAATTTGCCAAATCTTGTAGCAGCAATCTAGCTTTGTGCATATTCGTTTGT
 GTTTTGTGTTTGTAAATAAAGGTTTCGACGTCGTTCAAATATTATGCGCTTTTGTATTTC
 25 TTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACACGTTAAATAGAGCTT
 GGACATATTTAACATCGGGCGTGTTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCGTCGTCCTCC
 AACCTCGTCGTTAGAAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCC
 TATTAATTGTGTCGGCTAACACGTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAAT
 TATTTCTGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCCGATTTTAAT
 30 TCAGACAACACGTTAGAAAGCGATGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTTCAGACGGCAA
 ATCTACTAATGGCGGGCGGTGGTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCG
 CAGGCGGGGCTGGCGGGCGGAGGCGGAGGCGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGG
 CGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTCGGCACCTCAACTATTGTACT

GGTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGCGATTTTTTTCGTTT
CTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCGTCTAAAGGTGCAGCGGGTTGAGGTTCC
GTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGG
AGGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGGTGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAA
5 TTTGTTCTGGTTTAGTTTTGTTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTG
GCTGCACAACGGAAGGTCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCA
ATATTATAATTGGAATACAAATCGTAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTTCGCTA
TCGTTTACCGTGCCGATATTTAACAACCGCTCAATGTAAGCAATTGTATTGTAAAGA
GATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAACAAGCCTTTTCATTTTTACT
10 ACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCGTCGAGGTTTAAACGCTTCCTCGCT
CACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCTGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAA
GGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAG
CAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTC
CATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTG
15 GCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCG
TGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTC
GGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGT
CGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGC
CTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACT
20 GGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAG
AGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCT
GCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCA
AACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCA
GAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGT
25 GGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTC
ACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAG
TAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATC
TGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATAC
GGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCA
30 CCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAG
TGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAG
AGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCAT
CGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCA

AGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCT
 CCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCA
 CTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGT
 ACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGG
 5 CGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTG
 GAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTT
 CGATGTAACCCACTCGTGACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGT
 TTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCG
 ACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATC
 10 AGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAA
 TAGGGGTTCGCGGCACATTTCCCGAAAAGTGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCG
 CATTAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGC
 GCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTT
 TCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACG
 15 GCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCC
 CTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGA
 TTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAG
 GGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTA
 ACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATTCAGGCTGC
 20 GCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA
 (SEQ. ID. NO. 2)

Determinados compuestos de la divulgación se evaluaron en el ensayo de unión *in vitro* HAQ STING como se describe anteriormente. La siguiente tabla tabula los datos biológicos para estos compuestos como valores de CE₅₀.

Tabla 6: Ensayo de unión por filtración ³H-cGAMP para HAQ STING

Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	3405	Ejemplo 19	9705	Ejemplo 37	5612
Ejemplo 2	9587	Ejemplo 20	10720	Ejemplo 38	1926
Ejemplo 3	10640	Ejemplo 21	6341	Ejemplo 39	1146
Ejemplo 4	1903	Ejemplo 22	8808	Ejemplo 40	3938
Ejemplo 5	1143	Ejemplo 23	6054	Ejemplo 41	5700

Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)
Ejemplo 6	703	Ejemplo 24	2636	Ejemplo 42	759
Ejemplo 7	9335	Ejemplo 25	4073	Ejemplo 43	1197
Ejemplo 8	6773	Ejemplo 26	1375	Ejemplo 44	15740
Ejemplo 9	2575	Ejemplo 27	13170	Ejemplo 45	14670
Ejemplo 10	13980	Ejemplo 28	1952	Ejemplo 46	7454
Ejemplo 11	2735	Ejemplo 29	13760	Ejemplo 47	5056
Ejemplo 12	5990	Ejemplo 30	5050	Ejemplo 48	19250
Ejemplo 13	1375	Ejemplo 31	5943	Ejemplo 49	2718
Ejemplo 14	4073	Ejemplo 32	3627	Ejemplo 50	890
Ejemplo 15	894	Ejemplo 33	6461	Ejemplo 51	17840
Ejemplo 16	1720	Ejemplo 34	10420	Ejemplo 52	599
Ejemplo 17	5865	Ejemplo 35	5547	Ejemplo 53	13670
Ejemplo 18	12500	Ejemplo 36	14430	Ejemplo 54	531

Ejemplo 56: Ensayo de unión por filtración ³H-cGAMP (WT STING)

La capacidad de los compuestos para unirse a STING se cuantifica por su capacidad para competir con el ligando cGAMP tritiado por la membrada con receptor STING humano usando un ensayo de unión a filtro radioactivo. El ensayo de unión emplea el receptor STING obtenido de membranas celulares de *Trichoplusia ni* (*T.ni*; Expression Systems, cat n.º 94-002F, www.expressionsystems.com) que sobreexpresan WT STING de longitud completa y el ligando cGAMP tritiado.

El protocolo de ensayo de filtración WT STING básico es como sigue:

Se prepararon 16 nM de ligando [³H] c-GAMP diluyendo en tampón de ensayo, y 50 ul de esta reserva de trabajo se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo. Después de la adición de liando, 2 ul del compuesto de prueba valorado, control DMSO (Sigma n.º 276855) o bien control cGAMP frío se añadieron a los pocillos apropiados usando un BIOMEK FX. El compuesto valorado en serie se preparó en un Hamilton STARPlus CORE en una placa de 96 pocillos (Greiner, n.º 651201) usando un formato de respuesta a la dosis de diez puntos 1:3. Después de la adición del compuesto, se preparó una concentración de trabajo de 2,2 ug/ml de membrana con STING (SEQ. ID. NO. 3) diluyendo la membrana concentrada en el tampón de

ensayo (1x PBS; Invitrogen # SH30028.02) y repitiendo 7x usando un homogeneizador tisular manual (Wheaton, n.º 357546). 148 µl de esta membrana preparada se añadieron manualmente a cada pocillo de una placa de polipropileno de pocillos hondos de 96 pocillos (Fisher Scientific, n.º 12-566-121). El compuesto, ligando y membrana se incubaron durante 60 min a TA antes de que el contenido de cada placa de ensayo se filtrara a través de una placa de filtro GF/B de 96 pocillos (PerkinElmer, n.º 6005250) usando un recolector celular TOMTEC MACH III equipado con tampón HEPES 20 mM (Fisher Scientific, n.º BP299500). Las placas de filtro se secaron a continuación a 55 °C durante 30 min usando un horno VWR presurizado antes de que se añadieran 30 µl de material centelleante ULTIMA GOLD F a cada pocillo. Los niveles de tritio para cada reacción se midieron a continuación usando un lector de placas PerkinElmer TopCount.

Después de la normalización a los controles, el porcentaje de actividad para cada concentración de compuesto se calculó midiendo la cantidad de radioactividad restante. La curva de porcentaje de actividad frente al logaritmo de la concentración de compuesto se ajustó con una ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros para calcular los valores de CE₅₀.

Las condiciones de reacción finales fueron:

Componente	Volumen (µl)	Concentración final
membrana con STING	148	1,5 µg/ml
³ H-cGAMP	50	4,0 nM
Control bajo (cGAMP frío)	2	10 µM
Compuesto de prueba/DMSO	2	10 µM

Las concentraciones de compuesto sometidas a prueba fueron 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003, y 0,001 µM con DMSO residual al 1,0 %.

Generación del virus con STING (WT) de longitud completa

El virus con STING se generó usando un sistema de células de insecto - baculovirus. Se diluyeron células de *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) hasta 5e5 células/ml en medio Sf-900II SFM (LifeTechnologies n.º 10902088) sin antibióticos. La suspensión celular se añadió a cada pocillo de una placa de 6 pocillos tratada (2 ml por pocillo, 1e6 células en total), y se dejó que las células se adhirieran durante al menos 30 min. Mientras, se juntó 1 ml de mezcla de cotransfección combinando 500 ng de WT STING[STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] (síntesis habitual Genewiz) con 1 ml de medio Sf-900II SFM que contiene 10 µl de reactivo Cellfectin® II (Invitrogen n.º 10362100) y 100 ng de esqueleto vírico BestBac 2,0, v-cat/chiA Deleted Linearized Baculovirus DNA

(Expression Systems n.º 91-002). Se dejó que las mezclas de transfección se incubaran durante 30 min. Después de la incubación, el medio se retiró con cuidado de las células adheridas en la placa de 6 pocillos, se añadió 1 ml de las mezclas de transfección (1 ml por pocillo), y la placa se dispuso en una incubadora humidificada a 27 °C. El día siguiente, se añadió 1 ml de medio Sf-900II SFM (sin antibióticos) a cada pocillo de la placa de 6 pocillos. Después de la adición de medio, se dejó que las células se incubaran con ADN [(SEQ. ID. NO. 4) y esqueleto vírico linealizado BestBac 2,0] a 27 °C durante 5-7 días para generar la reserva vírica de P0. Para generar las reservas víricas P1, se añadieron 0,5 ml de sobrenadante vírico P0 a 50 ml de células Sf21 no infectadas (sembradas el día antes de la infección a una densidad de 5×10^5 células/ml para permitir una duplicación durante la noche) en medio Sf-900II SFM que contiene 5 µg/ml de gentamicina (Invitrogen n.º 15710072). Las células infectadas se incubaron a continuación a 27 °C durante 3 días mientras se agitaba a 110 rpm (ATR Biotech Multitron Infors HT n.º AJ118). El día 3, los cultivos P1 se contaron usando un ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences n.º 383556) para confirmar que se había producido la infección (tamaño celular ≥ 3 µm mayor que las células no infectadas y viabilidad de aproximadamente un 85-95 %). Los cultivos se recogieron en tubos cónicos de 50 ml y se centrifugaron a 2000xg durante 10 min a 4 °C. Los sobrenadantes víricos P1 se vertieron en tubos de centrifugadora de 50 ml, y los sedimentos celulares de P1 restantes se usaron para generar células de insecto infectadas con baculovirus (BIICs). Se preparó el medio de criopreservación que contiene medio Sf-900II SFM con FBS inactivado por calor al 10 %, DMSO al 10 % (Sigma n.º D2650), y 5 µg/ml de gentamicina y se esterilizó con filtro 0,22 µm inmediatamente antes de su uso. Los sedimentos celulares de P1 se resuspendieron a una densidad de 2×10^7 células/ml y se alicuotaron en crioviales (1 ml por vial). Los crioviales se dispusieron en congeladores celulares MR. FROSTY™ O/N a -80 °C y se transfirieron a nitrógeno líquido para su almacenamiento a largo plazo el día siguiente. Para generar la reserva vírica P2, se añadieron 0,5 ml de sobrenadante vírico P1 a 50 ml de células Sf21 no infectadas (sembradas el día antes de la infección a una densidad de 5×10^5 células/ml para permitir una duplicación durante la noche) en medio Sf-900II SFM que contiene 5 µg/ml de gentamicina. Estas células se incubaron a 27 °C durante 3 días mientras se agitaba a 110 rpm antes de recoger la reserva de P2 con centrifugación a 2000xg durante 10 min a 4 °C. Los sobrenadantes víricos de P2 se vertieron y se desecharon, mientras que los sedimentos celulares de P2 se usaron para generar BIIC de P2 siguiendo el mismo protocolo descrito anteriormente. El protocolo de generación de baculovirus se ha validado para producir consistentemente BIIC de P1/P2 con valoraciones de 2×10^9 pfu/ml (2×10^7 células/ml $\times 100$ pfu/célula).

Expresión de STING (WT) de longitud completa

Para generar membranas con STING, BIIC de P1/P2 se amplificaron durante la noche añadiendo BIIC descongeladas a células *Sf21* sembradas a una densidad de $1,0 \times 10^6$ células/ ml. El volumen de BIIC usado para infectar el cultivo se calculó usando una valoración de BIIC asumida de 2×10^9 pfu/ml para lograr una MOI de 10 en la amplificación durante la noche. Después de cultivar durante la noche, las células se contaron en un ViCell XR para confirmar que la infección se había producido (tamaño celular $\geq 3 \mu\text{m}$ mayor que las células no infectadas y viabilidad de aproximadamente un 80-90 %). El volumen de las células *Sf21* infectadas de la amplificación durante la noche usadas para infectar la expresión a gran escala de *Trichoplusia ni* (*T.ni*; Expression Systems, cat. n.º 94-002F, www.expressionsystems.com) sembradas a una densidad de $1,0 \times 10^6$ en medio celular (ESF921 SFM que contiene $5 \mu\text{g/ ml}$ de gentamicina) a MOI = 2,0 se calculó basándose en (100 pfu/célula *Sf21* infectada). Se dejó que las células se expresaran durante 48 h a 27 °C antes de recoger el sedimento celular, por centrifugación a $3.400 \times g$ durante 10 min a 4 °C. Las células *T. ni* se contaron en un ViCell XR para confirmar que la infección se había producido (tamaño celular $\geq 3 \mu\text{m}$ mayor que las células no infectadas y viabilidad de aproximadamente un 80-90 %) antes de la recogida.

Generación de membrana con STING (WT) de longitud completa

Reactivos de reserva de tampón:

- 1) HEPES 1 M pH 7,5, Teknova, Cat. n.º H1035
- 2) NaCl 5 M, Sigma Aldrich, Cat. n.º S5150-1L
- 3) KCl, Sigma Aldrich, Cat. n.º 319309-500ML
- 4) Comprimidos inhibidores de proteasas sin EDTA cOmplete, Roche Diagnostics, Cat. n.º 11873580001
- 5) Benzonasa, Universal Nuclease, Pierce, Cat. n.º 88702

Se añadió tampón de lisis [HEPES 25 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, KCl 20 mM KCl, (Benzonase 1:5000, compr. inhibidores de proteasas cOmplete/50 ml)] al sedimento de células que expresan STING (WT) de longitud completa preparado anteriormente a 5 ml de tampón de lisis por g de sedimento celular. El sedimento se resuspendió y se repitió veinte veces usando un homogeneizador Wheaton Dounce para romper la membrana celular. El lisado homogeneizado se pasó a continuación a través del microfluidizador Emulsiflex-C5 a una

presión próxima a 5000 psi. El sedimento resuspendido se centrifugó a 36.000 rpm (100.000xg) en una centrifugadora de ultra-alta velocidad de rotor 45Ti durante 45 min, 4 °C. El sobrenadante se retiró. El sedimento se resuspendió a continuación en un tampón de lavado [(HEPES 25 mM pH 7,5, MgCl₂ 1 mM, KCl 20 mM, NaCl 1 M (compr. inhibidor de proteasa cOmplete/50 ml)] a un volumen de 50 ml de sedimento/tubo de centrifugadora. La mezcla de sedimento/tampón de lavado se homogeneizó a continuación, usando un homogeneizador de vidrio en hielo (20 lotes), seguido de centrifugación a 36.000 rpm durante 45 min a 4 °C. El sobrenadante se retiró. La etapa de lavado se repitió una vez más. La membrana resultante se resuspendió en HEPES 20 mM pH 7,5, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, inhibidores de proteasas sin EDTA (1 comprimido/50 ml). La concentración de proteínas se midió por ensayo Bradford (Bio-Rad Protein Assay, Cat. N.º 500-0006), y el enriquecimiento de proteínas se determinó por SDS-PAGE y se confirmó por transferencia Western. Las membranas resuspendidas se almacenaron a -80 °C.

15 *Secuencia de aminoácidos de STING WT de longitud completa [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8]:*

MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLL
LNGVCSLAEELRHIHSRYRGSYWRTVRACLGCP LRRGALLLLSIYFYSLPNAVGPPFT
WMLALLGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNV AHGLAWSYYIGYLRLLPELQA
20 RIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIK
DRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCRTL
EDILADAPESQNNCRLIA YQEPADDSSFSLSQEVLRLRLRQEEKEEVTVGSLKTS AVPSTST
MSQEPPELLISGMEKPLPLRTDFSGGGLNDIFE AQKIEWHEGSLEVLFQGP HHHHHHHH
(SEQ. ID. NO. 3)

25 *Secuencia de plásmido de WT STING de longitud completa [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1]:*

GGAACGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAAAAATTCCAATTTTAAAAAACGCAG
CAAGAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGAC
30 ATGCTGAACAACAAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTG
AAAGAAAACAATGTACCGCGCGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAACTG
TTACATTGCAAACGTGTTTTCGTGTGCCAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGC
TCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGTGTGGGTGAAGTCATGCATCTTTT

AATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCACCAAACCTGCCAAAAAATGAAAACCTGTCTG
 ACAAGCTCTGTCCGTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTGTAATTATTG
 AATAATAAAACAATTATAAATGTCAAATTTGTTTTTTATTAACGATACAAACCAAAC
 GCAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTG
 5 AGGTAATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATT
 TTATTTTCACATAAACTAGACGCCTTGTCGTCTTCTTCTTCGTATTCCTTCTCTTTTC
 ATTTTCTCTTCATAAAAATTAACATAGTTATTATCGTATCCATATATGTATCTATCG
 TATAGAGTAAATTTTTTGTGTGCATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAG
 TACCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAATTTACAACAGTGCTATTTTCTGGTAGTTCTTC
 10 GGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAAATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTT
 TTGTACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAATTACACCATTTT
 TTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCGTTAAACAAAA
 ACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTGTGTTAAAAAT
 AACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCACAACTGGAAATGTCTATCA
 15 ATATATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAAAATGATAACCATCTCG
 CAAATAAATAAGTATTTTACTGTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAA
 ATATAGGATCCATGCCCCACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCCAGGGGTC
 ACGGGGCCCAGAAGGCAGCCTTGGTTCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGG
 GGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCC
 20 TGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGGCTGAGGAGCTGCGCCAC
 ATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCTGCCTGGGCTG
 CCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTCCCA
 AATGCGGTGCGCCCGCCCTTCACTTGATGCTTGCCCTCCTGGGCCTCTCGCAGGCA
 CTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGT
 25 GAAAAAGGGAATTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATA
 TCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCCCGGATTTCGAACTTACAATCAGCATTA
 CAACAACCTGCTACGGGGTGCAGTGAGCCAGCGGCTGTATATTCTCCTCCCATTTGGA
 CTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGACCCCAACATTCGCTTCCTGGATAA
 ACTGCCCCAGCAGACCGGTGACCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGTTTACAGCAACA
 30 GCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTGTCCTGGAGTAC
 GCCACCCCCTTGCAGACTTTGTTTGCCATGTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAGC
 CGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAACTCTTCTGCCGGACACTTGAGGACATCCT
 GGCAGATGCCCTGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGAACCTGC

AGATGACAGCAGCTTCTCGCTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGG
 AAAAGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCCAGTACCTCC
 ACGATGTCCCAAGAGCCTGAGCTCCTCATCAGTGGAATGGAAAAGCCCCTCCCTCTC
 CGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCTTCGAAGCCCAGAAAATCGA
 5 ATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAGGGCCCACACCACCATCATCACC
 ATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCTAACCTAGG
 TAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATT
 CTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCATTAAATTT
 ATAATCTTTAGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATA
 10 TCTGAATTTAAATATTAATCCTCAATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCA
 AACAAGGGTTGTTTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAAC
 GCCACAAAACCTTGCCAAATCTTGTAGCAGCAATCTAGCTTTGTCGATATTCGTTTGT
 GTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTTCGACGTCGTTCAAATATTATGCGCTTTTGTATTTC
 TTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACACGTTAAATAGAGCTT
 15 GGACATATTTAACATCGGGCGTGTTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCGTCGTCCTCC
 AACCTCGTCGTTAGAAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCC
 TATTAATTGTGTCGGCTAACACGTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAAT
 TATTTCTGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCCGATTTTAAT
 TCAGACAACACGTTAGAAAGCGATGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTTCAGACGGCAA
 20 ATCTACTAATGGCGGCGGTGGTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCG
 CAGGCGGGGCTGGCGGCGGAGGCGGAGGCGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGG
 CGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTCGGCACCTCAACTATTGTACT
 GGTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGCGATTTTTTTTCGTTT
 CTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCGTCTAAAGGTGCAGCGGGTTGAGGTTCC
 25 GTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGG
 AGGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGGTGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAA
 TTTGTTCTGTTTTAGTTTTGTTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTG
 GCTGCACAACGGAAGGTCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCA
 ATATTATAATTGGAATACAAATCGTAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTTCGCTA
 30 TCGTTTACCGTGCCGATATTTAACAACCGCTCAATGTAAGCAATTGTATTGTAAAGA
 GATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAACAAGCCTTTTCATTTTTACT
 ACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCGTCGAGGTTTAAACGCTTCCTCGCT
 CACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAA

GGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAG
 CAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTC
 CATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTG
 GCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCG
 5 TCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTC
 GGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGT
 CGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGC
 CTTATCCGGTAACATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACT
 GGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAG
 10 AGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCT
 GCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCA
 AACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCA
 GAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGT
 GGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTC
 15 ACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAG
 TAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATC
 TGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATAC
 GGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCA
 CCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAG
 20 TGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAG
 AGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCAT
 CGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTACGCTCCGGTTCCCAACGATCA
 AGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCT
 CCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCA
 25 CTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGT
 ACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGG
 CGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTG
 GAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTT
 CGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGT
 30 TTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCG
 ACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATC
 AGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAA
 TAGGGGTTCGCGCACATTTCCCGAAAAGTGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCG

CATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGC
 GCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTT
 TCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACG
 GCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCC
 5 CTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTC
 TTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAG
 GGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTA
 ACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATTCAGGCTGC
 GCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA

10 (SEQ. ID. NO. 4)

Determinados compuestos de la divulgación se evaluaron en el ensayo de unión *in vitro* WT STING como se describe anteriormente. La siguiente tabla tabula los datos biológicos para estos compuestos como valores de CE₅₀.

15 **Tabla 7: Ensayo de unión por filtración ³H-cGAMP para WT STING**

Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	5172	Ejemplo 18	21 % Inh a 20 uM	Ejemplo 32	17030
Ejemplo 2	11210	Ejemplo 19	30 % Inh a 20 uM	Ejemplo 33	30 % Inh a 20 µM
Ejemplo 3	41 % Inh a 20 uM	Ejemplo 20	33 % Inh a 20 uM	Ejemplo 34	18 % Inh a 20 µM
Ejemplo 4	1145	Ejemplo 21	14290	Ejemplo 35	7671
Ejemplo 7	20 % Inh a 20 uM	Ejemplo 22	17100	Ejemplo 36	9 % Inh a 20 µM
Ejemplo 8	15520	Ejemplo 23	37 % Inh a 20 uM	Ejemplo 41	14690

Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)
Ejemplo 9	10890	Ejemplo 24	8540	Ejemplo 43	4108
Ejemplo 10	31 % Inh a 20 uM	Ejemplo 25	8644	Ejemplo 46	24 % Inh a 20 µM
Ejemplo 11	3873	Ejemplo 26	2081	Ejemplo 48	23 % Inh a 20 µM
Ejemplo 13	2081	Ejemplo 27	19 % Inh a 20 µM	Ejemplo 50	2144
Ejemplo 14	8644	Ejemplo 28	9259	Ejemplo 51	3 % Inh a 20 µM
Ejemplo 15	894	Ejemplo 29	16 % Inh a 20 µM	Ejemplo 52	101 % Inh a 20 µM
Ejemplo 16	2480	Ejemplo 30	18670	Ejemplo 53	7 % Inh a 20 µM
Ejemplo 17	14750	Ejemplo 31	10 % Inh a 20 µM		

Ejemplo 57: Secreción de IFN-β en cultivo celular de THP1 (5 h)

La capacidad de los compuestos para estimular la secreción interferón-beta a partir de células THP1 se midió usando un kit AlphaLISA de IFN-β humano (Perkin Elmer, Cat. N.º AL265F). El protocolo básico es como sigue:

Se usó un dosificador acústico Labcyte Echo 550 para transferir 120 nl de compuesto disuelto en DMSO en los pocillos de una microplaca vacía estéril de 384 pocillos, (Corning, Cat. N.º 3,712). Las células THP1 (American Type Culture Collection, Cat. N.º TIB202) previamente congeladas en medio de recuperación (Life Technologies, Cat. N.º 12648-010) se descongelaron y se diluyeron de inmediato 10 veces en medio de ensayo 37 °C (RPMI 1640 + L-Glutamina y rojo fenol, Life Technologies, Cat. N.º 11875-085; suero fetal bovino inactivado por calor al 0,5 %, Sigma Aldrich, Cat. N.º F4135; piruvato de sodio 1 mM, Life Technologies, Cat. N.º 11360-070; 1x aminoácidos no esenciales; Life Technologies, Cat. N.º 11140-050). La viabilidad y el recuento celular se comprobaron usando una cámara de recuento Beckman Coulter V-Cell XR. La suspensión de células se centrifugó a 200xg durante 5 min a TA. Las células se resuspendieron a una densidad de $0,8 \times 10^6$ / ml en medio de ensayo a 37 °C. Se

realizaron transferencias de líquido posteriores usando una pipeta multicanal electrónica Matrix o bien una plataforma de manejo de líquidos automática Agilent Bravo.

El ensayo se inició dispensando 40 µl de la suspensión celular previamente preparada en los pocillos de la placa que contiene los compuestos. Después de 5 h de incubación a 37 °C, CO₂ al 5 % en una atmósfera humidificada, la placa de células y compuestos se centrifugó a 200xg durante 5 min a TA. De cada pocillo, se transfirieron 5 µl de sobrenadante en los pocillos correspondientes de una placa blanca de 384 pocillos (Perkin Elmer, Cat. N.º 6,005,620). A estos pocillos que contienen sobrenadante se les añadieron 10 µl de perlas 5x Anti-Analyte Acceptor (50µg/ ml de tampón AlphaLISA HiBlock) y se incubó durante 30 min a TA con agitación en un agitador de placa orbital. A cada pocillo se le añadieron 10 µl de 5x Biotinylated Antibody Anti-analyte (5 nM en tampón AlphaLISA HiBlock) y se incubó en un agitador de placa orbital durante 60 min a TA o durante la noche a 4 °C. A cada pocillo se le añadieron 25 µl de perlas 2x SA-Donor (80 µg/ml en tampón AlphaLISA HiBlock) y se incubó durante 30-45 min a TA en la oscuridad con agitación en un agitador de placa orbital. La placa se leyó a continuación en un Perkin Elmer Envision ($\lambda_{\text{ex}} = 680 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 570 \text{ nm}$). El porcentaje de efecto de la señal AlphaLISA a cada concentración de compuesto se calculó basándose en controles positivos de cGAMP 30 µM y controles negativos de DMSO al 0,3 % DMSO. La curva de porcentaje de efecto frente al logaritmo de la concentración de compuesto se ajustó con una ecuación de respuesta a la concentración de 4 parámetros para calcular los valores de CE₅₀. Los compuestos de prueba se sometieron a prueba a concentraciones 30000, 10000, 3333, 1111, 370,4, 123,4, 41,2, 13,7, 4,6, y 1,5 nM con DMSO residual al 0,3 %. El compuesto de control, cGAMP se sometió a prueba a concentraciones 100000, 33333, 11111, 3704, 1235, 412, 137, 46, y 15 nM con DMSO residual al 0,3 %.

Los compuestos de la divulgación se evaluaron para determinar la secreción de IFN-β en cultivo celular de THP1 como se describe anteriormente. La siguiente tabla tabula los datos biológicos para estos compuestos como porcentaje de activación con relación a 2'3'-cGAMP a la concentración 30 µM.

Tabla 8: Secreción de IFN-β en cultivo celular de THP1 (5 h)

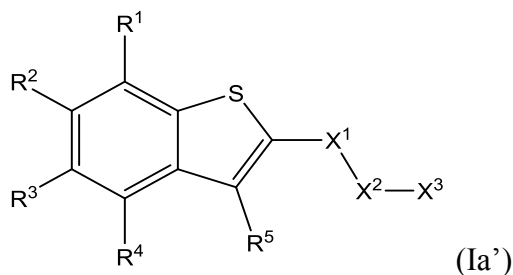
Compuesto	% efecto a 30 µM con relación a 2'3'- cGAMP	Compuesto	% efecto a 30 µM con relación a 2'3'-cGAMP	Compuesto	% efecto a 30 µM con relación a 2'3'- cGAMP

Compuesto	% efecto a 30 μM con relación a 2'3'- cGAMP	Compuesto	% efecto a 30 μM con relación a 2'3'-cGAMP	Compuesto	% efecto a 30 μM con relación a 2'3'- cGAMP
Ejemplo 1	144	Ejemplo 19	153	Ejemplo 37	42
Ejemplo 2	149	Ejemplo 20	47	Ejemplo 38	154
Ejemplo 3	59	Ejemplo 21	162	Ejemplo 39	193
Ejemplo 4	34	Ejemplo 22	43	Ejemplo 40	93
Ejemplo 5	77	Ejemplo 23	191	Ejemplo 41	312
Ejemplo 6	130	Ejemplo 24	214	Ejemplo 42	6
Ejemplo 7	290	Ejemplo 25	394	Ejemplo 43	56
Ejemplo 8	260	Ejemplo 26	228	Ejemplo 44	20
Ejemplo 9	298	Ejemplo 27	14	Ejemplo 45	104
Ejemplo 10	182	Ejemplo 28	86	Ejemplo 46	205
Ejemplo 11	132	Ejemplo 29	9	Ejemplo 47	90
Ejemplo 12	16	Ejemplo 30	15	Ejemplo 48	71
Ejemplo 13	228	Ejemplo 31	24	Ejemplo 49	111
Ejemplo 14	394	Ejemplo 32	24	Ejemplo 50	115
Ejemplo 15	115	Ejemplo 33	25	Ejemplo 51	31
Ejemplo 16	129	Ejemplo 34	34	Ejemplo 52	142
Ejemplo 17	21	Ejemplo 35	57	Ejemplo 53	182
Ejemplo 18	273	Ejemplo 36	11	Ejemplo 54	66

Se apreciará que varias de las características y funciones anteriormente analizadas y otras, o alternativas de las mismas, se pueden combinar de forma deseable en muchos otros sistemas o aplicaciones diferentes. También se apreciará que varias alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras actualmente imprevistas o inesperadas en la misma se pueden realizar posteriormente por los expertos en la técnica y también se pretende que se engloben por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia'):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

10 R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más
15 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo
20 C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más
25 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada

uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂;

opcionalmente R³ y R⁴ se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶) en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

R⁵ está seleccionado de H, halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, alquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, alquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por OR⁶, haloalquilo C₁-C₆ sustituido por SR⁶, y haloalquilo C₁-C₆ sustituido por N(R⁶)₂;

cada R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆, en el que dichos alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆ están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C₁-C₃), y O(haloalquilo C₁-C₃);

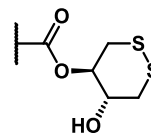
X¹ es C(O);

X² es (C(R⁸))₂₍₁₋₃₎;

cada R⁸ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y N(R⁶), en el que dichos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR⁶, N(R⁶)₂, y SR⁶, y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

opcionalmente los 2 R⁸, en átomos de carbono diferentes, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros;

opcionalmente los 2 R^8 , en un átomo de carbono individual, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros;



5 X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$; y

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 ; en el que cuando $X^1-X^2-X^3$ es $X^1-CHR^8-X^3$ o $X^1-CHR^8CH_2-X^3$, al menos uno de R^2 y R^3 no está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OR^6 , alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 .

10

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

15

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y Salquilo C_1-C_3 ;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, y Salquilo C_1-C_3 ;

20

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

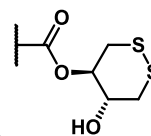
R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

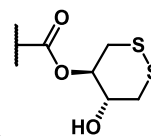
25

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

X^1 es $C(O)$;

X^2 es CH_2CHR^8 ;



X^3 está seleccionado del grupo que consiste en COOR^6 , , SO_2R^6 , y $\text{C(O)N(R}^9)_2$, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR^6 , y SO_2R^6 ; y

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

10 R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCHF_2 , SCH_3 , y NHCH_3 ;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCHF_2 , SCH_3 , y NHCH_3 ;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

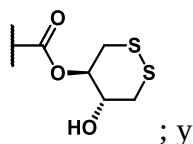
15 R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

X^1 es C(O) ;

X^2 es CH_2CHR^8 ;

20 X^3 está seleccionado del grupo que consiste en COOH , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, y



R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OCH_3 , y ciclopropilo.

25 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, Salquilo C_1-C_3 ;

5 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , $N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, Salquilo C_1-C_3 ;

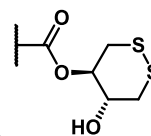
R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

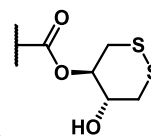
10 R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, OR^6 , alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

X^1 es $C(O)$;

X^2 es CHR^8CHR^8 ;



15 X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, , SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 ; y

20 cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 sustituido por Oalquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 , y en el que opcionalmente los 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros.

5. El compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

25 R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

30 R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

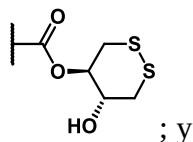
R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

X^1 es C(O);

X^2 es CHR^8CHR^8 ;

5 X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOH$, $COOC(CH_3)_3$, y



cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 .

6. El compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

15 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

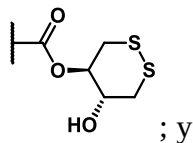
R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

20 X^1 es C(O);

X^2 es CHR^8CHR^8 ;

X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOH$, $COOC(CH_3)_3$, y



25 los 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 ,
5 N(alquilo C_1-C_3)₂, NH(alquilo C_1-C_3), y Salquilo C_1-C_3 ;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , N(alquilo C_1-C_3)₂, NH(alquilo C_1-C_3), y Salquilo C_1-C_3 ;

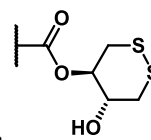
R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

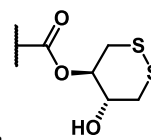
R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, OR^6 , alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

X^1 es C(O);

X^2 es $CH_2C(R^8)_2$;



X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, , SO_2R^6 , y C(O)N(R^9)₂, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 ; y

cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 sustituido por Oalquilo C_1-C_4 , y cicloalquilo C_3-C_6 , y en el que opcionalmente los 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con el átomo al que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros.

8. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

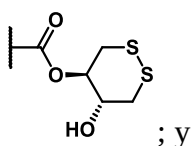
R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_4 , y haloalquilo C_1 - C_3 ;

5 X^1 es C(O);

X^2 es $CH_2C(R^8)_2$;

X^3 está seleccionado del grupo que consiste en COOH, $COOC(CH_3)_3$, y



cada R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, OH, y CH_3 .

10

9. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 ,

15 $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 ,

$CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

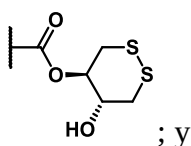
R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl;

20 cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_4 , y haloalquilo C_1 - C_4 ;

X^1 es C(O);

X^2 es $CH_2C(R^8)_2$;

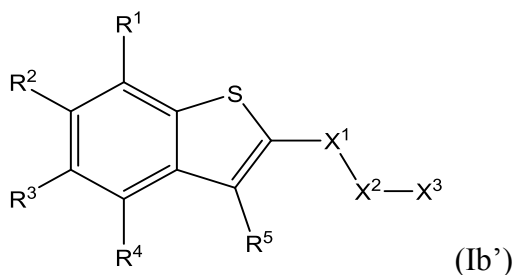
X^3 está seleccionado del grupo que consiste en COOH, $COOC(CH_3)_3$, y



25

los 2 R^8 se toman conjuntamente, junto con el átomo al que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros.

10. Un compuesto de fórmula (Ib'):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

5 opcionalmente R^3 y R^4 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$ en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

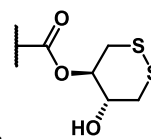
10 R^5 está seleccionado de H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

15 cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , en el que dichos alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C_1-C_3), y O(haloalquilo C_1-C_3);

X^1 es C(O);

X^2 es CH_2CHR^8 ;

20 cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o
25 más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;



30 X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, $C(O)N(R^9)_2$, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 .

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

5 R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , N(alquilo C_1-C_3)₂, NH(alquilo C_1-C_3), y Salquilo C_1-C_3 ;

10 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , Oalquilo C_1-C_3 , Ohaloalquilo C_1-C_3 , OH, alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , N(alquilo C_1-C_3)₂, NH(alquilo C_1-C_3), y Salquilo C_1-C_3 ;

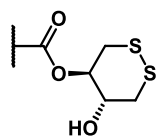
R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

15 R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

X^1 es C(O);

20 X^2 es CH_2CHR^8 ;

X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, , SO_2R^6 , y C(O)N(R⁹)₂, en el que cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 ; y

25 R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 sustituido por Oalquilo C_1-C_4 , y cicloalquilo C_3-C_6 .

12. El compuesto de la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

30 R^2 está seleccionado del grupo que consiste en Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , y $NHCH_3$;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y F;

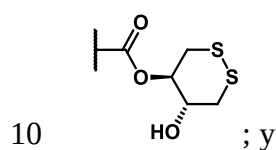
R^5 está seleccionado del grupo que consiste en H y Cl;

5 cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_4 , y haloalquilo C_1 - C_4 ;

X^1 es C(O);

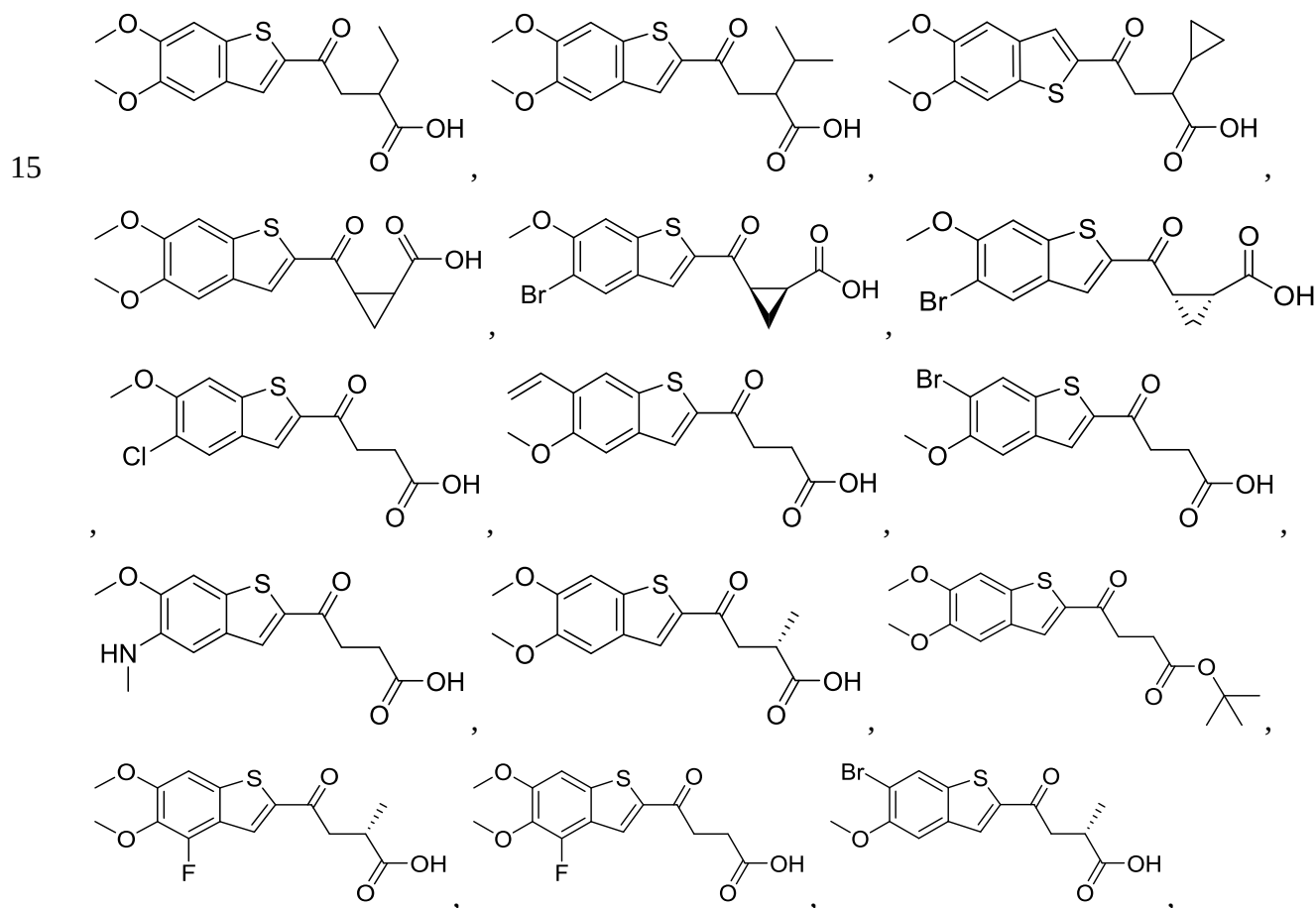
X^2 es CH_2CHR^8 ;

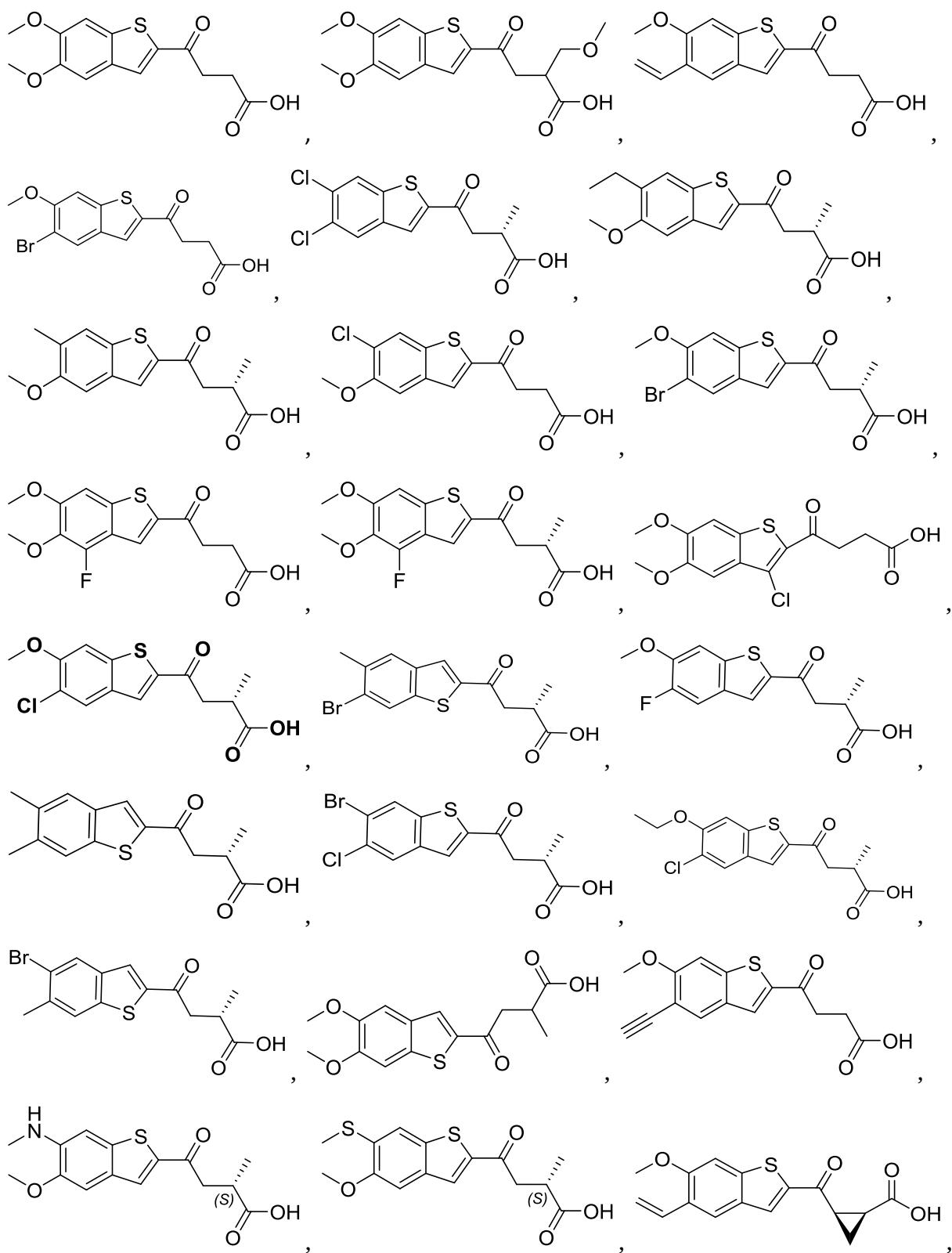
X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOH$, $COOC(CH_3)_3$, y

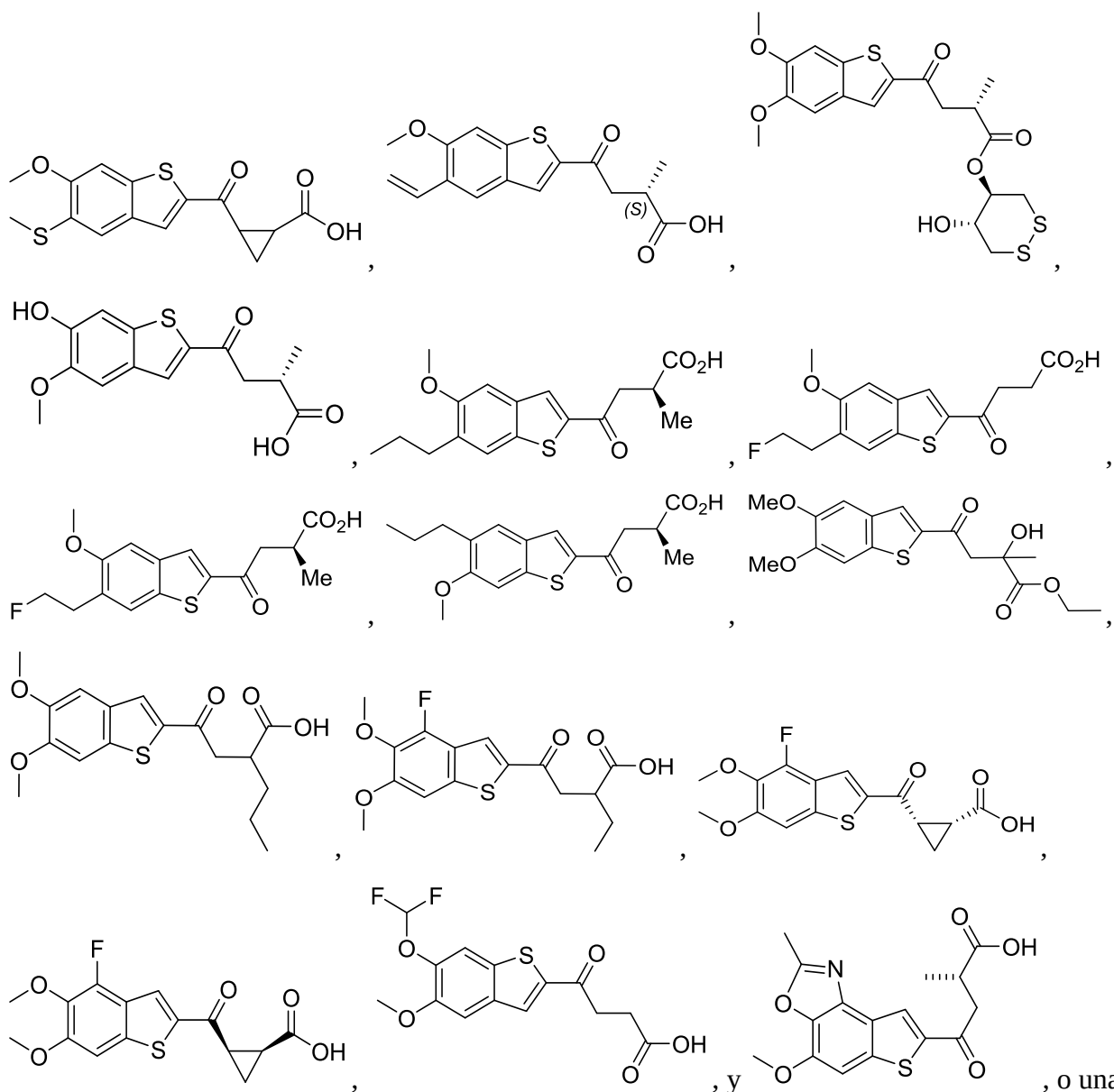


R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 , y ciclopropilo.

13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

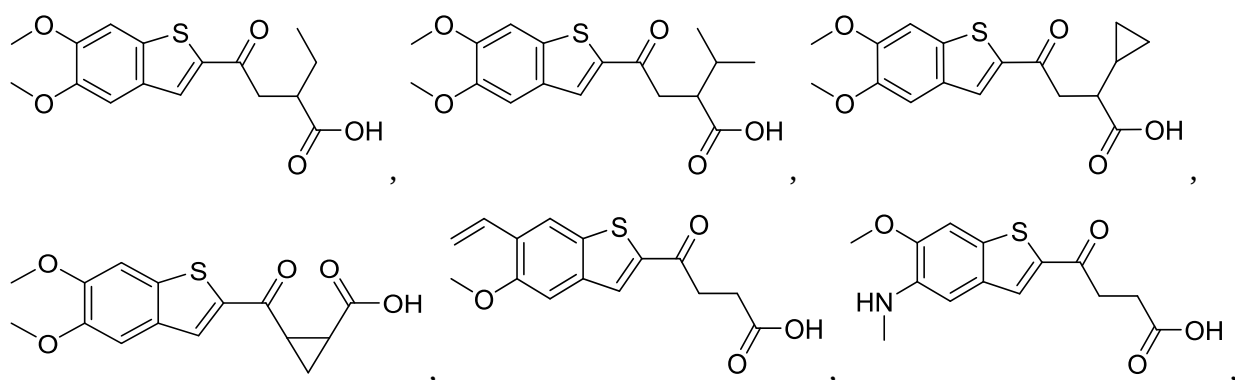


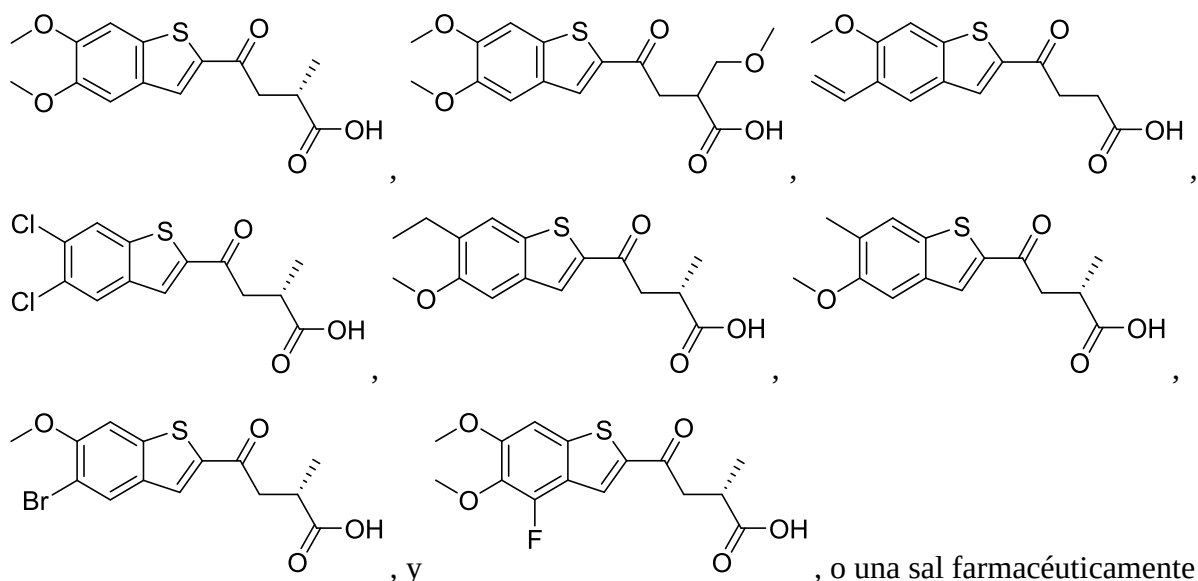




sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:





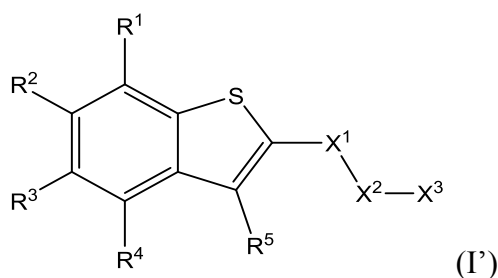
aceptable de los mismos.

5

15. Una composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición farmacéutica un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

16. Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I') al sujeto, en el que el compuesto de fórmula (I') es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

15

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

20

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo

heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más

- 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

- 10 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de
- 15 anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

- 20 R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

- 25 opcionalmente R^3 y R^4 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$ en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

- 30 R^5 está seleccionado de H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , en el que dichos alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C_1-C_3), O(haloalquilo C_1-C_3);

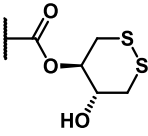
X^1 es C(O);

5 X^2 es $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$;

cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

opcionalmente los 2 R^8 , en átomos de carbono diferentes, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros;

opcionalmente los 2 R^8 , en un átomo de carbono individual, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros;

X^3 está seleccionado del grupo que consiste en $COOR^6$, , $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 , y $C(O)N(R^9)_2$; y

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $COOR^6$, y SO_2R^6 .

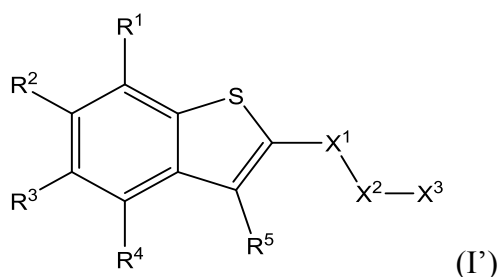
17. Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

18. Un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento:

- (a) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una
5 composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 al sujeto.

19. Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I') al sujeto, en el
10 que el compuesto de fórmula (I') es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por
15 SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo
20 heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y
25 SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

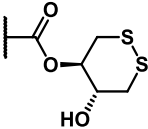
R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,

- haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;
- R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;
- opcionalmente R^3 y R^4 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$ en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por uno o más miembros del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;
- R^5 está seleccionado de H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;
- cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , en el que dichos alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C_1-C_3), O(haloalquilo C_1-C_3);
- X^1 es C(O);
- X^2 es $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$;
- cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o

más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR⁶, N(R⁶)₂, y SR⁶, y en el que dichos cicloalquilo C₃-C₆ y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

5 opcionalmente los 2 R⁸, en átomos de carbono diferentes, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros;

 opcionalmente los 2 R⁸, en un átomo de carbono individual, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6
10 miembros;

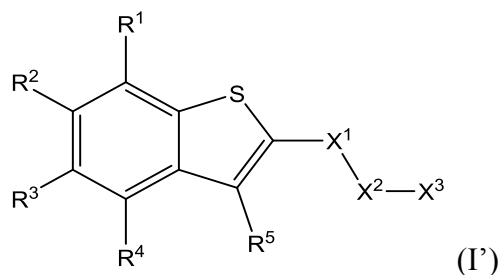
 X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, , C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; y

 cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR⁶, y SO₂R⁶.

15 20. Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

20 21. Un procedimiento de inducción de producción de interferones de tipo I dependientes de STING en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 al sujeto.

25 22. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I') al sujeto, en el que el compuesto de fórmula (I') es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

5 opcionalmente R^3 y R^4 se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$ en los que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente por o más miembros del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

10 R^5 está seleccionado de H, halógeno, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, alquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , alquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$, haloalquilo C_1-C_6 sustituido por OR^6 , haloalquilo C_1-C_6 sustituido por SR^6 , y haloalquilo C_1-C_6 sustituido por $N(R^6)_2$;

15 cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , en el que dicho alquilo C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 están sustituidos opcionalmente por OH, O(alquilo C_1-C_3), O(haloalquilo C_1-C_3);

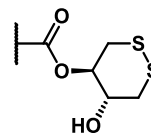
X^1 es C(O);

X^2 es $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$;

20 cada R^8 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que incluye 1 a 2 miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, y $N(R^6)$, en el que dichos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y los grupos de anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente por uno o
25 más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, y SR^6 , y en el que dichos cicloalquilo C_3-C_6 y anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros están cada uno sustituido opcionalmente adicionalmente por un miembro del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

30 opcionalmente los 2 R^8 , en átomos de carbono diferentes, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo condensado de 3 a 6 miembros;

opcionalmente los 2 R⁸, en un átomo de carbono individual, se pueden tomar conjuntamente, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un espirociclo de 3 a 6 miembros;



- 5 X³ está seleccionado del grupo que consiste en COOR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶, y C(O)N(R⁹)₂; y
 cada R⁹ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, COOR⁶, y SO₂R⁶.

10 23. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

15 24. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

20 26. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 al sujeto.

25 27. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Se proporcionan los compuestos de fórmula general (Ia), los compuestos de fórmula general (Ia'), los compuestos de fórmula general (Ib), los compuestos de fórmula general (Ib'), los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de fórmula general (I'), y
5 sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , y X^3 se definen en el presente documento, que pueden ser útiles como inductores de la producción de interferones de tipo I, específicamente como agentes activos de STING. También se proporcionan procedimientos para la síntesis y uso de compuestos de la divulgación.